

Der Einsatz von Blutegeln zur symptomatischen Schmerztherapie bei Patienten mit Arthrose des Kniegelenks

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Friedrich Stock

aus

Tönisvorst

Berichter: Herr Universitätsprofessor Dr. med. Fritz-Uwe Niethard

Frau Professorin Dr. med. Benita Hermanns-Sachweh

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 2009

*Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.*

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Zielsetzung	1
1.2 Gonarthrose	1
1.2.1 Klinisches Bild	1
1.2.2 Epidemiologie	1
1.2.3 Ätiologie	2
1.2.4 Radiologie	2
1.2.5 Therapieoptionen	3
1.3 Biologie der Blutelgel	4
1.3.1 Klassifikation	4
1.3.2 Verbreitung und Lebensraum	4
1.3.3 Ausmaße	4
1.3.4 Anatomie	4
1.3.5 Speichel	6
1.3.6 Ernährung und Saugakt	7
1.3.7 Fortbewegung	8
1.3.8 Sexualität und Fortpflanzung	8
1.4 Die Blutelgeltherapie	9
1.4.1 Geschichte der Blutelgeltherapie	9
1.4.2 Blutelgel in der heutigen Medizin	22
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 Probandengewinnung	24
2.2 Ein- und Ausschlußkriterien	25
2.3 Radiologische Untersuchung	25
2.4 Biometrisches Konzept	25
2.5 Randomisierung der Probanden	26
2.6 Meßinstrumente	27
2.6.1 WOMAC	27
2.6.2 KOOS	27
2.6.3 VAS	28
2.7 Dokumentation des Medikamentenkonsums	28
2.8 Körperliche Untersuchung	29
2.9 Behandlung der drei Gruppen	29
2.9.1 Vorbereitung	29

2.9.2 Verfahren bei den Gruppen BE1 und BE2	29
2.9.3 Placebo-„Therapie“ bei Gruppe K	30
2.10 Verlaufsbeobachtung	30
2.11 Statistische Analyse	30
3. ERGEBNISSE	33
3.1 Demographie der Probanden	33
3.1.1 Geschlecht	34
3.1.2 Alter	35
3.1.3 Erkrankungsdauer	36
3.1.4 Body Mass Index	37
3.1.5 Voroperationen	38
3.2 Vorzeitiger Abbruch	39
3.3 Hauptziel	39
3.3.1 Zeitlicher Verlauf jedes Parameters	39
3.3.1.1 Schmerz (Visuelle Analogskala)	40
3.3.1.2 KOOS Gesamtscore	41
3.3.1.3 Symptome (KOOS)	42
3.3.1.4 Steifigkeit (KOOS)	43
3.3.1.5 Schmerz (KOOS)	44
3.3.1.6 Aktivität des täglichen Lebens (KOOS)	45
3.3.1.7 Sport und Freizeit (KOOS)	46
3.3.1.8 Lebensqualität (KOOS)	47
3.3.1.9 WOMAC Gesamtscore	48
3.3.1.10 Schmerz (WOMAC)	49
3.3.1.11 Steifheit (WOMAC)	50
3.3.1.12 Funktion (WOMAC)	51
3.3.1.13 Medikation	52
3.3.1.14 Erguß	53
3.3.1.15 Weichteilschwellung	54
3.3.2 Differenzengesamtvergleich	55
3.3.2.1 Schmerz (Visuelle Analogskala)	56
3.3.2.2 KOOS Gesamtscore	57
3.3.2.3 Symptome (KOOS)	58
3.3.2.4 Steifigkeit (KOOS)	59
3.3.2.5 Schmerz (KOOS)	60
3.3.2.6 Aktivität des täglichen Lebens (KOOS)	61
3.3.2.7 Sport und Freizeit (KOOS)	62
3.3.2.8 Lebensqualität (KOOS)	63
3.3.2.9 WOMAC Gesamtscore	64
3.3.2.10 Schmerz (WOMAC)	65
3.3.2.11 Steifheit (WOMAC)	66
3.3.2.12 Funktion (WOMAC)	67
3.3.2.13 Medikation	68
3.3.2.14 Erguß	69
3.3.2.15 Weichteilschwellung	70

3.4 Nebenziele	71
3.4.1 Akzeptanz	71
3.4.2 Verträglichkeit	71
3.4.3 Klinische Anwendbarkeit	71
3.4.4 Wechselwirkung von Schmerz und Medikation	72
4. DISKUSSION	74
4.1 Bewertung der eigenen Ergebnisse	74
4.1.1 Hauptziele	74
4.1.2 Nebenziele	77
4.2 Erklärung des Therapieerfolgs	77
4.2.1 Speichelbestandteile	78
4.2.2 Lokale Wirkung der Prozedur	78
4.2.3 Placebo-Effekt	78
4.2.4 Jahreszeitliche Schwankungen	79
4.3 Vergleich mit anderen Untersuchungen	80
4.4 Einschränkungen der Aussagekraft	82
4.5 Verbesserungsvorschläge zum Konzept nachfolgender Studien	82
5. ZUSAMMENFASSUNG	83
6. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	84
7. LITERATURVERZEICHNIS	89
8. DANKSAGUNG	104
9. DATENAUFBEWAHRUNG	105
10. LEBENSLAUF	106

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung

Die Problematik, die der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegt, ist die Arthrose des Kniegelenks, eine ebenso weitverbreitete wie schmerzhaftes Erkrankung, die Beweglichkeit und Lebensqualität der Patienten in hohem Maße einschränkt. Als eine Möglichkeit zur symptomatischen Schmerztherapie ist seit langem die Behandlung mit Blutegeln (*Hirudo medicinalis*) bekannt. Die Wirksamkeit dieser klassischen Heilmethode soll in einer prospektiven randomisierten verblindeten und placebokontrollierten klinischen Vergleichsstudie überprüft werden.

Das Hauptziel der Studie ist die Beurteilung von Symptomatik, Schmerz, Aktivitäten im täglichen Leben, Sport- und Freizeitverhalten sowie Lebensqualität bei mit Blutegeln behandelten Probanden im Vergleich mit einer placebobehandelten Kontrollgruppe über einen Zeitraum von sechs Monaten. Nebenziele sind die Untersuchung von Art und Umfang einer begleitenden Schmerzmedikation, Akzeptanz, klinischer Anwendbarkeit und Verträglichkeit der Behandlung.

1.2 Gonarthrose

1.2.1 Klinisches Bild

Die Gonarthrose (=Arthrosis deformans des Kniegelenks) besteht in einer primären Schädigung des Gelenkknorpels mit sekundären Veränderungen von Knochen und Gelenkkapsel. Die Folgen sind Deformation und Funktionseinschränkungen des Gelenks [Thomas 1998]. Typische Symptome sind Morgensteifigkeit, eine eingeschränkte Gehstrecke, ein Spannungsgefühl in der Kniekehle, Krepitationen bei der Bewegung, ein Gefühl der Instabilität im Kniegelenk [Niethard & Pfeil 1997] sowie ein eingeschränkter Bewegungsumfang [Reichel 2000]. Die Beschwerden können kontinuierlich oder intermittierend auftreten. Auffällig ist dabei die häufige Diskrepanz zwischen Röntgenbefund und klinischem Beschwerdebild [Weseloh & Liebig 1983]. Die Erkrankung verläuft meist chronisch, eine Restitutio ad integrum ist nicht möglich [Hochberg et al. 1995].

1.2.2 Epidemiologie

Trotz ethnischer Unterschiede weist die Arthrose des Kniegelenks weltweit eine hohe Prävalenz auf [Hoaglund et al. 1973]. Sie verursacht selten vor dem 40. Lebensjahr Beschwerden, in den meisten Fällen beginnen die arthrosetypischen Symptome um das

60. Lebensjahr. Mit steigendem Alter nimmt die Befallshäufigkeit zu; eine Untersuchung ergab, daß 19% der Männer und 30% der Frauen ab dem 35. Lebensjahr radiologisch feststellbare Arthrosezeichen aufweisen [Lawrence & Sebo 1980], allerdings führt hohes Lebensalter nicht zwangsläufig zur Arthrose [Uehlinger 1953]. Im Rentenalter leiden etwa 5% der Bevölkerung an Gonarthrose [Niethard & Pfeil 1997]. Die Angaben zur Häufigkeit differieren beträchtlich, da radiologisches und klinisches Bild oft stark voneinander abweichen [Weseloh & Liebig 1983].

1.2.3 Ätiologie

Ursächlich für jede Arthrose ist ein Mißverhältnis zwischen Belastung und Belastungsfähigkeit des Gelenks [Niethard & Pfeil 1997]. Dies kann durch eine (ätiologisch ungeklärte) biologische Minderwertigkeit des Knorpelgewebes verursacht sein (primäre oder idiopathische Arthrosen). Bei Sekundären Arthrosen wird die Schädigung des Gelenkknorpels durch ätiologisch bedeutsame Faktoren verursacht. Es gibt zahlreiche unterschiedliche Auslöser, unter anderem Fehlstellungen des Knies, Beinlängendifferenzen, unphysiologische Überbelastung durch Arbeit, Sport oder Adipositas, kompensatorische Überbelastung (primär mechanische Genese) [Reichel 2000], Gelenkflächenfrakturen, akute oder chronische Kompressionstraumen, Verletzung von Bandapparat und Menisken (traumatische Genese) [Riede & Schaefer 1992], Entzündungen [Burkart & Imhoff 2000, Smith 1990, Sack 1997], Stoffwechselstörungen [Riede & Schaefer 1992, Reichel 2000, Grahame & Pyeritz 1995], Neuropathien [Pschyrembel 1998], Hämophilie [Hough et al. 1976, Mainardi et al. 1978] und M. Ahlbäck [Lawrence & Sebo 1980].

1.2.4 Radiologie

Die radiologischen Merkmale der Arthrose sind Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, gelenknahe zystische Aufhellungen und osteophytäre Anbauten als Ausdruck der krankheitstypischen morphologischen Veränderungen [Reichel 2000]. Im klinischen Gebrauch wird die Arthrose des Kniegelenks nach zwei radiologischen Kriterien klassifiziert: Einteilung in Stadien von 0 bis IV nach *Kellgren/Lawrence* [Kellgren & Lawrence 1957] und nach der Anzahl der betroffenen Gelenkanteile (1 bis 3).

1.2.5 Therapieoptionen

Die Arthrose gilt bis heute als nicht heilbar. Ziele einer Behandlung sind daher Vorbeugung und Früherkennung der Erkrankung, Beseitigung ätiologisch bedeutsamer Risikofaktoren, Verlangsamung der Progredienz, Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung, aktive Gelenkstabilisierung und Schutz vor Sekundärschäden [Hochberg et al. 1995]. Im Anfangsstadium besteht noch die Möglichkeit, den Fortschritt der Arthrose durch konservative Maßnahmen zu verzögern (sportliche Aktivitäten, Physiotherapie [Greiling 1979], orthopädietechnische Maßnahmen [Häuselmann et al. 1996]) oder die Beschwerden zu lindern (Bäder [Tishler et al. 2004], Kryo- und Wärmetherapie, Iontophorese [Reichel 2000]). In fortgeschrittenen Stadien der Arthrose mit heftigen Beschwerden bleiben nur noch eine pharmakologische Schmerztherapie (NSAR, Kortikoide, Opiate [Pschyrembel 1998, Reichel 2000]) oder operative Maßnahmen. Hier besteht die Möglichkeit, die gestörte Gelenkmechanik durch Debridement [Haggart 1940] oder Korrekturosteotomie [Jackson 1958] wiederherzustellen, Knorpel aus gesunden Gelenkarealen zu verpflanzen [Brittberg et al. 1994] oder die Bildung von Ersatzknorpel anzuregen [Insall 1974, Steadman et al. 1999, Kim et al. 1991]. Bei Versagen aller genannten Methoden ist in der Regel der endoprothetische Gelenkersatz [Jerosch & Heisel 1999, Bläsius 1995] indiziert. Sollte auch diese Option versagen oder nicht in Frage kommen, bleibt als äußerste Möglichkeit nur noch eine Arthrodeese [Reichel 2000]. Wenn schulmedizinische Verfahren erfolglos bleiben oder Patienten die von ihren behandelnden Ärzten vorgeschlagenen Therapieoptionen ablehnen, nehmen die Patienten häufig Zuflucht zu in ihrer Wirksamkeit nicht oder wenig gesicherten alternativen Methoden. Im Falle der Arthrose werden adjuvante Heilmethoden hauptsächlich zur Schmerzbekämpfung eingesetzt. Zu diesem Zweck kommen Akupunktur [Tukmachi et al. 2004], verschiedene Phytotherapeutika (z.B. Teufelskrallenwurzel [Pschyrembel 1998, Loew 2002], Weiden-, Eschen und Zitterpappelrinde, Brennesselblätter und Goldrutenkraut [Loew 2002, Kubelka & Länger 2001]) sowie die Behandlung mit Blutegeln in Frage.

1.3 Biologie der Blutegel

1.3.1 Klassifikation [Grzimek 1971]

Reich: Animalia (Tiere)

Unterreich: Metazoa (Vielzeller)

Abteilung: Eumetazoa (Echte Vielzeller)

Unterabteilung: Bilateria (Bilateraltiere)

Hauptast: Protostomia (Urmünder)

Stammgruppe: Articulata (Gliedertiere)

Stamm: Annelida (Gliederwürmer)

Klasse: Clitellata (Gürtelwürmer)

Ordnung: Hirudinea (Egel)

Unterordnung: Gnathobdellae (Kiefernegel)

Familie: Hirudinidae (Blutegel)

Gattung: Hirudo

Art: Hirudo medicinalis (Medizinischer Blutegel)

1.3.2 Verbreitung und Lebensraum

Blutegel sind in weiten Teilen Europas und Asiens sowie in Nordafrika beheimatet, im 19. Jahrhundert wurden sie auch in Nordamerika eingeführt. Aufgrund der übermäßigen Nutzung durch die damalige Medizin sind sie heute in allen Verbreitungsgebieten sehr selten. Sie leben in ruhigen, flachen, teilweise moorigen mit Pflanzen bewachsenen Seen und Tümpeln gemäßigter und subtropischer Regionen [Wesenberg-Lund 1939, Jahn 1977].

1.3.3 Ausmaße

Die Tiere haben eine langgestreckte, an beiden Enden leicht zugespitzte Form. Sie werden im Erwachsenenalter bis zu 10-15 cm lang und 1-1,5 cm breit. Nach dem ersten Lebensjahr wiegen sie 0,5-0,6 g, nach dem zweiten etwa 1,4 g und nach dem dritten etwa 2,4 g; erst dann kommen sie für den medizinischen Gebrauch in Frage [Wesenberg-Lund 1939].

1.3.4 Anatomie

Der Körper aller Egel der Ordnung Hirudinea ist in 34 Segmente gegliedert (I-XXXIV). Alle Arten weisen den gleichen metameren Aufbau auf:

Kopf I-VI

Präklitellarregion VII-IX

Clitellum X-XIII

Postklitellarregion oder Rumpf XIV-XXIV

Analregion XXV-XXVII

Hinterer Saugnapf XXVIII-XXXIV [Meglitsch 1967]

Jedes einzelne Segment von *H. medicinalis* ist in 5 Ringe unterteilt [Grzimek 1971]. Die äußere Ringelung stimmt jedoch nicht mit der inneren Gliederung überein. Der allgemeine Aufbau der Egel ist recht simpel; sie bestehen im wesentlichen aus einem Haut- und Muskelschlauch mit einem Saugnapf an jedem Ende (Abb. 1).

Die Haut enthält am ganzen Körper Schleimdrüsen (vor allem am Rücken) und dient auch als Atmungsorgan, hat zu diesem Zweck allerdings keine gesonderten respiratorischen Flächen. Die Muskulatur besteht aus jeweils einer Schicht Ringmuskeln (außen), Längsmuskeln (innen) und Diagonalmuskeln (dazwischen) sowie zusätzlichen Muskeln im Körperinneren. Der hintere Saugnapf ist der größere, er übt die stärkere Saugkraft aus. Der kleinere vordere Saugnapf besteht aus einer Ober- und einer Unterlippe, zwischen denen sich die Mundhöhle befindet. Diese ist von drei gezähnten Kiefern umgeben (Länge etwa 1,2 mm), welche nach einem Biß die charakteristische Y-förmige Wunde hinterlassen (Abb. 2, 3, 4B, 5). Innerhalb der Zähne befinden sich die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen (Abb. 4C). Als namensgebendes Merkmal der Klasse Clitellata besitzen Egel ein Clitellum, eine gürtelförmige Aufweitung des Körpers, dessen Drüsen während der Fortpflanzungszeit Schleim zur Kokonbildung sezernieren.

Den größten Teil des Körperinneren nimmt der Magen-Darm-Trakt ein (Abb. 1A, 4A). Dessen genauer Aufbau und Funktion werden im Abschnitt „Ernährung und Saugakt“ (1.2.6) näher beschrieben. Die Leibeshöhle (Zölom) ist auf ein geschlossenes System aus Lakunen reduziert, welches die Funktion des fehlenden Blutgefäßsystems übernimmt. Die im Lakunensystem enthaltene Flüssigkeit (Zölolymphe), die Hämoglobin und freie Zellen (Amöbozyten) enthält, ist das Äquivalent zum Blut der Wirbeltiere [Wesenberg-Lund 1939]. Sie wird von den in manchen Abschnitten kontraktile Gefäßwänden und zwei röhrenförmigen Herzen in Zirkulation gehalten, durch zentralnervös gesteuerte rhythmische Aktivität entsteht ein Puls von 10-15/min [Wesenberg-Lund 1939, Wenning et al. 2004]. Bis zu 17 paarige Segmentalorgane (Nephridien) mit Öffnungen entlang der Bauchseite gewährleisten die Exkretion und die Homöostase des Elektrolythaushalts (Abb. 6). Auf der Außenseite der Lakunen, insbesondere um den Darm herum, liegt das

knäueiförmige, aus Chloragogenzellen bestehende Bothryoidalgewebe, welches für Exkretion und Hämoglobinbildung zuständig ist.

Das Nervensystem hat zentrale, periphere und sympathische Elemente. Das Zentralnervensystem besteht aus einem Nervenring um den Vorderdarm und dem Bauchmark, einer Kette von 34 Ganglien. Die von jedem Ganglion abzweigenden Lateralnerven bilden das periphere Nervensystem (Abb. 7). An Sinnesorganen besitzen Blutegel an jedem Segment spezielle Sinneshügel zur sensiblen und photorezeptiven Wahrnehmung sowie mehrere am Kopf angeordnete Augen. Diese sind so gestellt, daß die Achsen der Augenbecher in verschiedene Richtungen weisen, wodurch sie gleichzeitig aus unterschiedlichen Richtungen Lichtreize empfangen können. Sie besitzen die Fähigkeit, Helligkeitsgrade und die Lichtrichtung zu unterscheiden, allerdings nicht zur Bildwahrnehmung. Selbst nach Entfernung aller Augen ist der Egel noch in der Lage, Hell und Dunkel zu unterscheiden [Wesenberg-Lund 1939].

1.3.5 Speichel

Die therapeutische Wirkung des Blutegels geht unter anderem von seinem Speichel aus, den er während des Saugakts in die Bißwunde abgibt. Bisher wurden folgende Wirkstoffe identifiziert:

Hirudin: Die Antithrombokinase Hirudin [Markwardt 1957] hat eine kurze Halbwertszeit von etwa 15 min [Munro et al. 1989]. Sie inaktiviert Thrombin durch Komplexbildung [Starke 1989] und hat dadurch eine Antithrombin III-unabhängige antikoagulatorische Wirkung [Brunnengräber & Petroianu 1991]. 0,8 g Hirudin verhindern die Koagulation von 5 ml Kaninchenblut [Wesenberg-Lund 1939]. Daneben wirkt Hirudin antibiotisch, diuretisch, entzündungs-hemmend, lymphstrombeschleunigend und gefäßentkrampfend [Munro et al. 1989].

Calin: Das Enzym Calin hemmt die kollagenvermittelte Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie die Bindung des von-Willebrand-Faktors an Kollagen. Seine Wirkung tritt rasch ein (nach 1-10 min). Seine Halbwertszeit beträgt etwa 12 h, daher bewirkt der Egelbiß eine längere Nachblutung [Munro et al. 1991].

Eglin B und C: Diese Proteaseinhibitoren hemmen Verdauungsproteasen und humane Leukozytenproteasen, dadurch wirken sie entzündungshemmend [Seemüller et al. 1977].

Bdellastasin (Bdellin A): Dieser Proteaseinhibitor hemmt Plasmin, Trypsin und Akrosin [44] und verhindert nach dem Biß eines Egels eine Entzündungsreaktion der Haut [Fritz et al. 1971].

Bdellin B: Bdellin B ist ein Proteaseinhibitor und hemmt Plasmin und Trypsin [Moser et al. 1998].

Hyaluronidase: Diese Hydrolase spaltet Bestandteile des Bindegewebes (Hyaluronsäure, Chondroitinsulfate) und erleichtert somit das Eindringen des Speichels in die Tiefe [Pühler et al. 2000]. Daneben besitzt sie antibiotische Wirkung durch Abbau der Bakterienzellwände [Sawyer 1986].

Apyrase: Die Hydrolase Apyrase hemmt die Thrombozytenaggregation durch ADP-Spaltung. Daneben wirkt sie entzündungshemmend [Rigbi et al. 1987].

Kollagenase und Destabilase: Kollagenase und Destabilase sind Hydrolasen und wirken fibrinolytisch [Pühler et al. 2000, Baskova & Nikonov 1985].

Piyavit: Piyavit besteht aus Prostaglandin und Destabilase und wirkt antithrombotisch [Rigbi et al. 1987].

Eine Histaminähnliche Substanz wirkt vasodilatatorisch und fördert so die Nachblutung [Sawyer 1986].

1.3.6 Ernährung und Saugakt

Junge, frisch geschlüpfte Blutegel leben als Raubtiere; sie fressen kleinere wirbellose Tiere (Würmer, Insektenlarven, etc.), welche unzerkleinert verschluckt werden. Später leben sie als temporäre Ektoparasiten bei wasserbewohnenden Wirbeltieren wie Fischen oder Lurchen, da ihre Kiefer noch nicht stark genug sind, um Säugetierhaut zu durchdringen. Um die Geschlechtsreife zu erlangen, ist allerdings die Aufnahme von Säugetierblut erforderlich. Sobald sich für den Blutegel eine Gelegenheit ergibt, saugt er sich mit beiden Saugnäpfen an einem Säugetier fest und sägt mit seinen Kiefern eine charakteristische Y-förmige Wunde in die Haut, in die er seinen gerinnungshemmenden Speichel abgibt. Mithilfe seines muskulären Pharynx saugt er das austretende Blut mit einem Unterdruck von 0,1 bar auf und pumpt es durch den recht kurzen Ösophagus in den ziemlich kleinen, allerdings mit 11 Paar Blindsäcken (Vorderdarm) ausgestatteten Magen (Mitteldarm). In den Blindsäcken wird es durch Wasserentzug eingedickt. Bereits während des Saugakts scheidet der Egel Wasser aus. Das eingedickte Blut erhält dabei einen geringeren Wassergehalt als das umliegende Gewebe, bleibt aber gleichzeitig durch Hirudin flüssig. Bei einem Saugakt nimmt der Egel 10-15 ml Blut zu sich, 20-50 ml fließen nach. Zur eigentlichen Verdauung im Hinterdarm werden keine speziellen Verdauungsenzyme benötigt, deren Funktion wird vom dort endosymbiontischen Bakterium *Aeromonas hydrophila* übernommen. Dieses verhindert die Fäulnis des aufge-

nommenen Blutes (im Magen eines Egels wurden 18 Monate zuvor aufgenommene **lebende** Erythrozyten entdeckt!) und bewirkt die langsame Spaltung des Hämoglobins in Hämatin und Globin. Nur das auf diese Weise bereitgestellte Globin kann vom Stoffwechsel genutzt werden. Ein Blutegel kann das Vierfache seines Körpergewichtes an Blut aufnehmen; dies und die geringe Zuteilung von Globin durch das Bakterium sichern sein Überleben während der oft sehr langen Zeit bis zum nächsten Biß. Bereits zwei Monate nach einer Mahlzeit ist er wieder bißbereit, nimmt dann aber keine große Blutmenge zu sich. Sechs Monate nach der letzten Mahlzeit setzt der Hungerstoffwechsel ein. Insgesamt kommen Blutegel 18 Monate mit einer Blutmahlzeit aus; danach müssen sie vom Abbau der eigenen Körpermasse leben [Grzimek 1971, Wesenberg-Lund 1939, Jahn 1977, Meglitsch 1967]. Unter optimalen Lebensbedingungen können sie über 20 Jahre alt werden; das höchste Alter eines Egels wird mit 27 Jahren angegeben [Sawyer 1986].

1.3.7 Fortbewegung

Auf festem Untergrund bewegen sich Blutegel spannerräupenartig fort. Dabei saugen sie sich mit dem einen Saugnapf fest und strecken ihren Körper durch simultane Kontraktion der Längsmuskulatur aller Segmente in die gewünschte Richtung aus, bis der andere Saugnapf den Untergrund erreicht und sich festsaugt. Der erste Saugnapf wird nachgezogen und die beschriebene Prozedur setzt sich weiter fort.

Im Wasser schwimmen die Tiere durch abwechselnde Kontraktion der Längsmuskulatur beider Seiten in waagerechter Richtung voran [Jahn 1977, Meglitsch 1967].

1.3.8 Sexualität und Fortpflanzung

Blutegel sind Zwitter (echte Hermaphroditen); jedes Exemplar besitzt ein Paar Eierstöcke und 9 Paar Hoden, eine Geschlechtsöffnung sowie einen Penis, der durch Muskeldruck und Füllung mit Körperflüssigkeit ausgestülpt wird.

Die Tiere pflanzen sich einmal im Jahr fort, üblicherweise zwischen Juni und August. Die Kopulation findet außerhalb des Wassers statt; dazu legen sich zwei Egel gleichgerichtet bauchseits aneinander. Bis zur Eiablage können einige Monate vergehen. Der befruchtete Egel gräbt sich in feuchte Erde ein und legt innerhalb von 5-12 Tagen 6-8 Kokons ab. Jeder Kokon ist bis zu 2 cm lang und enthält bis zu 30 Eier. Nach mehreren Wochen schlüpfen die fertigen Jungtiere, Metamorphose gibt es bei Egeln nicht [Grzimek 1971, Wesenberg-Lund 1939].

1.4 Die Blutegeltherapie

1.4.1 Geschichte der Blutegeltherapie

Es ist nicht bekannt, seit wann Blutegel zu therapeutischen Zwecken verwendet werden, oder welcher Kultur diese Entdeckung zuzuschreiben ist. Die ältesten Hinweise auf den Gebrauch von Blutegeln finden sich in Ägypten zur Zeit der 18. Dynastie (1567-1308 v. Chr.). Das Papyrus Ebers (1553/50 v. Chr.), eine der bedeutendsten Quellen altägyptischer Medizin, enthält Anweisungen zur Behandlung verschiedener Krankheiten. In diesem Werk wird der medizinische Gebrauch von Blutegeln zum ersten Mal schriftlich erwähnt [Bryan 1996]. Auf einem Wandgemälde in einem Grab aus dem gleichen Zeitraum ist dargestellt, wie ein Arzt einem Kranken Blutegel ansetzt [Thorwald 1962]. Auch im Alten Testament der Bibel (10. Jahrhundert v. Chr.) findet sich ein Hinweis auf Blutegel: „Der Blutegel hat zwei Töchter: Gib! – Gib!“ (Sprichwörter 30,15). Hier ist der blutsaugende Egel Bild für den Habsüchtigen; seine beiden „Töchter“ sind seine Saug- und Haftorgane [Katholische Bibelanstalt 1980].

In der indischen Ayurveda-Medizin haben Egel seit Jahrtausenden einen festen Platz: Dhanvantari, der Gott des Ayurveda, hält einen Blutegel in einer seiner vier Hände [Müller 1988]. In den Schriften des Sushruta (zwischen 100 und 600 vor Chr.) finden sich umfangreiche Darstellungen zu Zucht und Verwendung der Tiere. Der Gebrauch von Egel stand gleichberechtigt neben Schröpfen und Aderlaß, er diente zur lokalen Entleerung verdorbenen Blutes vor allem bei Frauen, Kindern, alten, schwachen sowie an Wohlleben gewöhnten Patienten [Bhishagratna 1963]. Seit dem 4. Jahrhundert n. Chr. wurden in Indien wegen der Infektionsgefahr keine wilden Egel mehr verwendet, sondern eine speziell gezüchtete Rasse [Wesenberg-Lund 1939]. In China und Japan ist die Verwendung von Egel ab dem 2. Jahrhundert v. Chr. belegt. Allerdings wurden sie dort nicht zur Blutentziehung auf die Haut gesetzt, sondern als Pulver oder in Pillenform eingenommen [Arbeitsgemeinschaft Biopraktik 2003], was auch heute noch Bestandteil der traditionellen chinesischen Medizin ist [Lu et al. 2001].

Möglicherweise unter indischem Einfluß faßte die Blutegeltherapie auch in Europa Fuß. Während Herodot (um 490-430 v. Chr.) und Hippokrates (um 460-380 v. Chr.) die Egel nur als Parasiten kannten [Müller 1988], läßt sich eine therapeutische Verwendung erstmals im 2. Jahrhundert v. Chr. nachweisen. Der Grieche Nikandros von Kolophon (200-130 v. Chr.) erwähnt sie in seinem medizinischen Lehrgedicht „Alexipharmaka“. Er empfiehlt Blutegel zur lokalen Blutentziehung nach Biß durch giftige Tiere [Nikandros].

Ab dem 1. Jahrhundert v. Chr. häufen sich Texte, die sich mit Egel und ihrer Verwendung beschäftigen, in der chinesischen, indischen, persischen, arabischen, griechischen und römischen Literatur. Das Wissen um die Blutegeltherapie breitete sich von Griechenland ins Römische Reich, Byzanz und die arabische Welt aus. Sie wurde zur allgemein anerkannten Heilmethode, unter ihren Anhängern fanden sich durch die Jahrhunderte viele namhafte Ärzte.

Der erste namentlich bekannte Arzt, der Aderlässe mit Hilfe von Blutegeln durchgeführt hat, war der Syrer Themisson von Laodikeia, der Gründer der Methodischen Ärzteschule (um 50 vor Chr.). Die Indikationsstellung war so unspezifisch wie vielfältig: fiebrige Allgemeinerkrankungen, Wahnsinn, Schlafsucht, Angina tonsillaris, Satyriasis (übermäßig starker Sexualtrieb bei Männern), chronischer Kopfschmerz, Epilepsie, Ohrenschmerzen, Erkrankungen von Speiseröhre, Leber, Dickdarm und Milz, Blutungen, Schmerzen in Hüfte und Gesäß, Harnverhalt, Arthrose und Podagra [Caelius Aurelianus]. Erst mit dem zunehmenden Einfluß der Methodischen Ärzteschule im Römischen Reich fand die Blutegeltherapie in weiten Teilen Europas Verbreitung. Um die Mitte des 1. Jahrhunderts n. Chr. übernahm auch die Volksmedizin den Gebrauch von Blutegeln [Müller 1988]. Der römische Gelehrte Plinius d. Ä. (23-79) empfahl Blutegel bei rheumatischen Beschwerden, Gicht, Hämorrhoiden und Fieber aller Art [Plinius].

Besondere Bedeutung erlangten Blutegel mit der Humoralpathologie des Galenos von Pergamon (129-199), Leibarzt des Kaisers Mark Aurel. Mit ausleitenden Verfahren versuchte man, das gestörte Gleichgewicht der vier Körpersäfte (Schleim, Blut, gelbe und schwarze Galle) wiederherzustellen. Zum Ausleiten des Blutes dienten Aderlässe oder eben Blutegel. Galenos verwendete sie bei Augenentzündungen, Nasenbluten, Amenorrhoe, Angina und Krampfadern [Galenos]. Da das humoralpathologische Konzept des Galenos von der Antike bis weit in die Neuzeit die vorherrschende Lehrmeinung war, spielte sich bis ins 16. Jahrhundert die gesamte Blutentziehungstherapie in diesem theoretischen Rahmen ab. Spätere Autoren der Antike verwendeten die Tiere allerdings nicht immer konsequent gemäß den galenischen Vorgaben; teilweise wurden sie von der volksmedizinischen Praxis beeinflusst. Oreibasios von Pergamon (325-400), Leibarzt des römischen Kaisers Julian Apostata, lieferte genaue Beschreibungen des Umgangs mit Blutegeln, beispielsweise empfahl er für das versehentliche Verschlucken eines Blutegels, Essigwasser zu trinken, therapeutisch setzte er sie bei Augenentzündungen an die Schläfe des Patienten [Oreibasios]. Aëtius von Amida (502-575) setzte sie bei Leberentzündungen ein, die sich mit Umschlägen nicht heilen ließen [Aëtius]. Der byzantinische

Arzt Alexander von Tralles (525-605) nutzte Egel sogar zur Behandlung von Schwerhörigkeit [Alexander v. Tralles].

Auch die Medizin der Araber, welche mit der Eroberung des östlichen Mittelmeerraums auch das Wissen der Antike übernommen hatten, stand gänzlich unter dem Einfluß der galenischen Theorie, obgleich deren praktische Anwendung in manchen Punkten modifiziert wurde. Aderlässe wurden vorsichtiger durchgeführt, es wurde weniger Blut abgelassen und der Aderlaß häufiger unterbrochen. Neben dem Schröpfen kam dem Blutegel eine untergeordnete Bedeutung zu. Ihm wurde nur eine sehr oberflächliche Wirkung zugeschrieben; typischerweise wurde er bei „Hautkrankheiten melancholischer Natur“ eingesetzt [Müller 1988]. Der Araber Avicenna (Abu ´Ali al-Husain ibn ´Abdallah ibn Sina, 980-1037) verwendete sie gegen Hautkrankheiten und Schuppen. Außerdem riet er, *„Blutegel anzuwenden, wenn die Überflüssigkeiten zwischen Haut und Tiefe des Körpers liegen“* und warnt, *„während einer Blutabnahme nicht zu schlafen, da die überflüssigen Säfte im Schlaf in die Tiefe des Körpers gezogen und nicht entleert werden können“* [Avicenna].

Die Anfänge der Schulmedizin des westeuropäischen Mittelalters liegen in den Medizin-schulen von Salerno (gegründet Ende des 9. Jh.) und Montpellier (gegründet Ende des 12. Jh.), in denen die Weisheiten der antiken Autoren aus dem Arabischen rückübersetzt wurden und dadurch im christlichen Europa Verbreitung finden konnten. In Salerno wurde dabei die Blutegeltherapie völlig unabhängig von der arabischen Medizin als Fortsetzung der antiken Traditionen gepflegt. Anwendung fand sie hauptsächlich am Kopf und den Hämorrhoiden. Die salernitanische Praxis verbreitete sich nach und nach über ganz Europa, wenn auch die arabische Methode, besonders in der Chirurgie, vorherrschend blieb [Müller 1988]. Im Werk des Arnold von Villanova (1235-1311), des bedeutendsten Vertreters der Medizinschule von Montpellier, vereinigte sich die arabische mit der salernitanischen Ansicht. Dazu kamen volksmedizinische, magische und astrologische Elemente, welche mit der galenischen Lehre nicht vereinbar waren. Den Blutegel hielt Arnold für wirkungsvoller als den Schröpfkopf, *„weil seine Wirkung nicht nur auf physikalischen Grundlagen beruhe, sondern auf den lebendigen, magischen Kräften der Seele“* [Arnold von Villanova 1585].

Im 16. Jahrhundert verschmolzen die arabischen und europäischen Elemente der Blutegeltherapie immer mehr miteinander. Der Portugiese Luiz de Mercado (1520-1600) hielt ihre Bedeutung für überragend, da die Egel, ebenso wie der Aderlaß, Blut aus den tiefen und weiter entfernten Teilen des Körpers zu entleeren vermochten. Wichtigste

Ansatzstelle seien dabei die Hämorrhoiden, da man von dort aus den ganzen Körper entleeren und speziell das dicke, faekulente, melancholische Blut entfernen könne. Unter den vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten sind Lethargie, Pneumonie, Fieberwahnsinn, Ohrenschmerzen, Arthritiden, Epilepsie, Melancholie, Leberzirrhose, Stauungsikterus, Milzkrankheiten und Uteruserkrankungen zu nennen [Mercado 1608]. Die französischen Ärzte, eher dem arabischen Einfluß verhaftet, waren wesentlich zurückhaltender im Gebrauch mit Blutegeln. Jean Fernel (1506-1558) hielt ihre Wirkung für schwächer als die der Schröpfköpfe und setzte sie nur bei Hautkrankheiten oder bei Kindern an [Fernel 1644]. Der bedeutende Chirurg Ambroise Paré (1510-1590) veröffentlichte in seinen Ausführungen über die Behandlung von Schußverletzungen und Gefäßligaturen auch ein ganzes Kapitel über Blutegel [Paré 1585].

Zentrum der Blutegeltherapie im 16. Jahrhundert war Italien, wo die spätantike Tradition fortgelebt hatte. Dort ist sie zu einer in allen Gesellschaftsschichten verbreiteten Heilmethode geworden, sie wurde unselektiv bei allen Krankheiten und an allen Körperteilen angewendet (Abb. 8). An theoretische Grundlagen dachten die italienischen Ärzte im allgemeinen wenig, nirgends wurde die Wirksamkeit der Therapie begründet. Sie verordneten ihren Patienten die Egel, während die Ausführung Sache der Chirurgen und Bader war. Obgleich kaum einer der damaligen Gelehrten am Sinn der Blutegelanwendung zweifelte, gab es Anlaß zu teils scharfer Kritik. Hauptstreitpunkt war dabei die Applikation von Egel an den Hämorrhoiden zur allgemeinen Ausleitung, besonders bei fiebrigen Erkrankungen. Während Girolamo Fabrizio ab Acquapendente (1537-1619) diese Methode befürwortete [Fabrizio 1666], entgegnete Alessandro Massaria (1510-1598), daß durch die Hämorrhoiden nur schwarze Galle entleert werde, welche aber niemals Ursache sämtlicher Fieber sein könne. Interessanterweise berufen sich beide Seiten auf die Autorität des Galenos. Daneben sprach sich Massaria gegen übertriebene und unsachgemäße Anwendung der Egel aus [Massaria 1588]. Leonardo Botallo (1519-1588) sah den Nutzen von Blutegeln dadurch beschränkt, daß die langsame und geringfügige Blutentleerung nicht der von Galenos geforderten Großzügigkeit entspräche [Botallo 1577]. Die Therapiemodi der Galenisten unterschieden sich nicht von denen der arabisch beeinflussten Ärzte, es gab lediglich andere Indikationen. Der Arabist Orazio Augenio (1527-1603) lieferte 1597 die bis dahin umfangreichste Darstellung der Blutegeltherapie überhaupt [Augenio 1597].

In Deutschland und den Niederlanden ist der Gebrauch von Blutegeln in der professionellen Medizin erst ab der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts belegt [Müller 2000].

Bezeichnend ist jedoch, daß im Altgermanischen die Wörter für Egel und Heiler synonym waren. Noch heute wird ein Heiler im Englischen als „leecher“ bezeichnet (leech=Blutegel), verwandt damit sind die Wörter „läkare“ (schwedisch für Arzt) und „ljekar“ (russisch für Heiler). Die erste schriftliche Erwähnung von Blutegeln im deutschen Raum stammt von der Gelehrten und Klosterfrau Hildegard von Bingen (1098-1179). Sie empfiehlt in ihren medizinischen Werken, statt Aderlassen (durch Venae sectio) bei Kindern unter sechs und Erwachsenen über 70 Jahren Blutegel anzusetzen, vorzugsweise an Hals, Schultern, Kniekehlen und Hinterteil. Die Seriosität dieser Weisheiten ist allerdings zweifelhaft, da die Autorin den besten Zeitpunkt für die Behandlung von den Mondphasen abhängig machte [Hildegard von Bingen 1150/58]. Die ersten namentlich bekannten germanischen Ärzte, welche Blutegel zur Behandlung einsetzten, Johannes Crato von Crafftheim (1519-1585) und Pieter van Foreest (1522-1597), bezogen ihre Kenntnisse wohl aus Italien [Müller 2000]. Der Niederländer van Foreest stützte sich dabei ganz auf seine eigenen Erfahrungen, die teilweise den überkommenen Lehrgrundsätzen widersprachen. Im Gegensatz zu seinen Zeitgenossen im Mittelmeerraum entzog er seinen Patienten nur geringe Blutmengen, da seiner Ansicht nach Germanen einen Blutverlust wegen des kalten und feuchten Klimas nicht so gut vertragen wie Südländer. Ansonsten entsprachen seine Ansichten weitgehend den bereits beschriebenen [Foreest 1590-1606].

Wie schon im Mittelalter hatten die verordnenden Ärzte auch in den folgenden Jahrhunderten an der praktischen Ausführung der Blutegeltherapie und deren Einzelheiten wenig Interesse; diese in ihren Augen sogar eines Chirurgen unwürdige (!) manuelle Tätigkeit oblag den Barbieren und Badern. Diese Aufgabentrennung wurde allerdings nicht immer konsequent durchgehalten. Die Ausrüstung der Barbieri bestand neben Bandagen (zum Verbinden), einem Stab (um die Egel an die richtige Stelle zu setzen) und einem Becken (zum Auffangen des Blutes) aus einem Behälter (erst aus Glas, später aus Keramik) zum Aufbewahren der Blutegel (Abb. 9). Es gab auch kleinere Gefäße für Hausbesuche, in denen ungefähr 12 Egel mitgenommen wurden. Zur Blutstillung verwendete man die unterschiedlichsten Mittel; die Quellen erwähnen ölgetränkte Wolle, Leinwand, Spinnweben mit Essig, Galläpfel, Weihrauch und Mehl [Müller 1988].

Während im 16. Jahrhundert noch eine weitgehend einheitliche Theorie hinsichtlich der Blutegeltherapie herrschte, existierten in den folgenden Jahrhunderten unterschiedliche Strömungen nebeneinander. Iatrochemiker sahen die Ursache aller Krankheitsprozesse in chemischen Vorgängen begründet. Jan Baptist van Helmont (1579-1644) zufolge ist

Blutentziehung grundsätzlich abzulehnen, da sie den Körper unnötig schwäche und ihm Lebenskraft entziehe. Außerdem könnten Blutegel nicht selektiv schlechtes Blut entfernen, sie werden als lebensgefährliche Bedrohung geschildert [Helmont 1707]. Der Iatrochemiker Franciscus de le Boë Sylvius (1614-1672) dagegen hielt den sparsamen Gebrauch von Aderlaß und Blutegeln in manchen Fällen für notwendig. Ein Aderlaß bringe symptomatische Linderung, wenn durch Blutfülle ein Platzen der Gefäße drohe, er beseitige Stagnationen und verbessere die Viskosität. Blutegel sollten dabei nur verwendet werden, wenn ein Aderlaß zu gefährlich wäre [Sylvius 1680]. Ähnliche Differenzen finden sich bei den Ansichten der Iatrophysiker [Müller 1988]. Diese hoben insbesondere die Wirkung der saugenden Egel auf die Kapillaren hervor, welche eine für die Ausleitung schädlicher Materie wichtige arterielle Blutung verursacht. Lorenzo Bellini (1643-1704) pries ihre vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten und Vorteile gegenüber anderen Methoden [Bellini 1708].

Selbst die Galenisten waren sich damals hinsichtlich der Blutentziehung und des Egelgebrauchs alles andere als einig. Unter den Befürwortern trat besonders der Portugiese Abraham Zacuto (Zacutus Lusitanus, 1575-1644) als bedeutendster Blutegeltherapeut des 17. Jahrhunderts hervor. Er schwärmte geradezu von der wundersamen, lebensrettenden Wirkung der Egel selbst in aussichtslosen Fällen und weitete die Indikationen aus (u.a. Gicht, Nierensteine, Pestbeulen, Brustkrebs, Herzpalpitationen) [Zacuto 1634]. Seine Werke wurden zur wichtigsten Quelle für galenische Autoren, die sich mit der Thematik befaßten.

In Greifswald erschien 1652 das erste Buch, das ausschließlich der Blutegeltherapie gewidmet war: „De hirudinum usu et efficacia in medicina tractatus“ (Abhandlung über Gebrauch und Wirksamkeit von Blutegeln in der Medizin). Es umfaßt die Etymologie des Begriffs, dessen metaphorische Verwendung, Naturgeschichte, Fangmethoden, Auswahl für die medizinische Anwendung, Aufbewahrung, Ernährung, Methoden des Ansetzens, Abnehmens und der Blutstillung sowie eine ausführliche Indikationsstellung [Heun 1652].

Obwohl noch in der 1. Hälfte des 18. Jahrhunderts von namhaften Ärzten beschrieben und für nützlich befunden (Georg Ernst Stahl, Friedrich Hoffmann, Herman Boerhaave), ging der Gebrauch von Blutegeln während der 2. Hälfte merklich zurück [Müller 1988]. Aderlässe waren sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten beliebter, da erstere am Aderlaß mehr verdienten [Griese 1804] und letztere Ekel vor den Egel empfanden [Clesius 1811]. Johann Leberecht Schmucker (1712-1786) beklagte 1784 die Vorurteile und

Skepsis seiner Zeitgenossen gegenüber Blutegeln, deren Nutzen er für unzweifelhaft hielt [Schmucker 1784]. Die damals vorherrschende Einstellung gibt sogar Johann Wolfgang Goethe (1749-1832) in seiner „Walpurgisnacht“ (Faust I, Verse 4172-4175) wieder. Hier bedenkt Mephistopheles einen Menschen (genannt Proktophantasmist) mit folgenden derben Worten:

*„Er wird sich gleich in eine Pfütze setzen,
das ist die Art, wie er sich soulagiert,
und wenn Blutegel sich an seinem Steiß ergötzen,
ist er von Geistern und vom Geist kuriert.“* [Goethe 1808]

Mit dieser Figur verspottete Goethe einen seiner Kritiker, den Berliner Buchhändler und Schriftsteller Christoph Friedrich Nicolai (1733-1811), welcher 1791 vor der Berliner Akademie der Wissenschaften erklärt hatte, er sei durch das Ansetzen von Blutegeln an seinem Gesäß von Geistererscheinungen geheilt worden [Schaller 2001].

Ab der Jahrhundertwende gewann die Blutegeltherapie langsam wieder an Bedeutung, zuerst in Großbritannien. 1798 stellte der Londoner Apotheker George Horn ihren Nutzen gerade für ärmere Leute dar, die sich nicht immer ärztliche Behandlung leisten konnten. Diese bräuchten die reichlich vorhandenen Blutegel nur in der Apotheke zu erwerben und könnten sie in Eigenmedikation anwenden, *„to be their own physicians“* [Horn 1798]. 1813 mußte Großbritannien seinen Egelbedarf schon größtenteils aus schwedischen Importen decken [Watson 1813]. Dabei stieg offenbar auch die Menge des bei der Behandlung entzogenen Blutes. Laut Benjamin Welsh hätten die Engländer früher ein Mittelmaß zwischen den Deutschen (höchstens 150-180 g) und den Italienern, Spaniern sowie Franzosen (pfundweise) gehalten, jetzt (1819) würden sie den Patienten regelmäßig bis zur Bewußtlosigkeit Blut entziehen, insbesondere bei Fieber. In einem Militärkrankenhaus stellte Welsh bei einer Verwendung von durchschnittlich 11-12 Egel einen spürbaren Rückgang der Mortalität fest [Welsh 1819].

Über die Verhältnisse in Deutschland berichtete Johann Joseph Knolz (1791-1862) im Jahre 1820 von häufigerem Gebrauch. Als Ursache nennt er unter anderem den spektakulären Erfolg bei Kinderkrankheiten [Knolz 1820]. Bezeichnend sei hier der Blutegelverbrauch der Berliner Charité: bis 1811 – kein einziger; 1815 – 9700 Stück; 1819 – 13100 Stück [Egidy 1844].

In Frankreich kam es zu einem regelrechten Boom der Blutegeltherapie, der später vor allem mit François Joseph Victor Broussais (1772-1838) in Verbindung gebracht wurde. Der ehemalige Chirurg der napoleonischen Armee und spätere Krankenhausarzt vertrat in

seiner Krankheitstheorie „Physiologische Medizin“ (1808) die Ansicht, daß fast alle Krankheitsprozesse durch Entzündungen verursacht seien, welche naturgemäß eine erhöhte Blutfülle in dem betroffenen Körperteil mit sich brächten. Seine Therapie bestand logischerweise aus Aderlassen, um mit dem Blut die Ursache des Übels aus dem Körper zu entfernen [Broussais 1816]. Als Initiator dieser Entwicklung kann Broussais allerdings nicht gelten, er hatte lediglich eine bereits bestehende Tendenz aufgegriffen (bereits 1808 war ein exponentielles Wachstum des Blutegelverbrauchs festzustellen) und ihr durch sein Charisma Aufschwung verliehen. Er selbst hatte aufgrund seines überzeugenden Auftretens sowohl bei Patienten als auch seinen jüngeren Kollegen viele Anhänger. Der Blutegelbedarf erreichte gigantische Ausmaße. Die offiziellen Importzahlen belegen den rasanten Anstieg des Verbrauchs in ganz Frankreich:

1827: 33,6 Mio.

1829: 44,6 Mio.

1832: 57,5 Mio. [Fermond 1854]

Allein die Pariser Krankenhäuser verbrauchten 1823 schon 5-6 Millionen Egel, im Hotel-Dieu wurden in jedem Krankensaal täglich 400 Stück angesetzt [Schöpfer 1841]. Der jährliche Verbrauch in ganz Frankreich wird mit 20 bis 100 Millionen angegeben, sie waren 1828 das wichtigste medizinische Handelsgut überhaupt. Ein Zeitschriftenartikel von 1846 geht davon aus, daß zwischen 1827 und 1844 etwa 3,2 Milliarden Blutegel importiert wurden [Müller 2000]. Die Preise stiegen derweil um ein Vielfaches, allein von 1806 bis 1821 um mehr als das zehnfache. Blutegel waren das Therapeutikum par excellence. Selbst auf die Mode übten sie Einfluß aus; die Damen bevorzugten 1824 Kleider mit gestickten Mustern, welche die Färbung der Egelrücken imitierten („Robes à la Broussais“), und den blassen Teint (iatrogene Anämie!) [Fee 1828]. Auch das heute verbreitete Paisley-Muster soll nach unbestätigten Berichten auf Form und Färbung der Tiere zurückgehen (Abb. 10).

Diese Entwicklung beschränkte sich nicht auf Frankreich, sondern breitete sich schnell über ganz Europa aus. In Rußland wurden in den 1830er Jahren 30 Mio. Egel jährlich verbraucht, gleichzeitig etwa 70 Mio. exportiert. Herausragende Befürworter der Blutegeltherapie waren hier die Ärzte Matwej Jakowljewitsch Mudrow (1776-1831) und Justin Jewdokimowitsch Djadkowskij (1784-1841), Professoren an der Moskauer Universität und Vertreter der sogenannten Vaterlandsmedizin. Aderlässe durch Blutegel fanden u. a. bei Leber- und Nierenerkrankungen, Enzephalitis, Rheumatismus, Tuberkulose, Epilepsie, Hysterie und verschiedenen Geschlechtskrankheiten Verwendung.

Besonders Mudrow erzielte bedeutende Erfolge bei der Behandlung schwerster Krankheitsbilder mit Egel[n] [Sharow 2003]. Der Militäarchirurg Nikolaj Iwanowitsch Pirogow (1810-1881) setzte auch bei Frakturen Egel an, selbst bei geringer Schwellung 100 bis 200 Stück. [Pirogow 1864].

Bereits während ihrer Blütezeit im 19. Jahrhundert wurde die Blutegeltherapie scharf kritisiert. Das größte Ärgernis war aber nicht die Therapie an sich, sondern ihre Übertreibung. Broussais selbst legte sich einmal bei einer Verstopfung innerhalb von 18 Tagen 15mal jeweils 50 bis 60 Blutegel an [Coniff & Merkel 1988]. Ärzte verordneten soeben aufgenommenen Patienten grundsätzlich Blutegel, ohne diese vorher zu sehen oder gar näher zu untersuchen, ungeachtet deren Symptomatik oder Lebensalter. Der französische Arzt Joseph-Marie Audin-Rouviere (1764-1832) verurteilte diese Praxis: *„Man befragt seinen Patienten nicht, wartet nicht, bis er selbst seine Krankheitssymptome schildert. Blutegel! Blutegel! Ruft man von der Türschwelle aus. – In welcher Zahl? – 60, 80. – Aber der Kranke ist ohne Kräfte, er ist 80 Jahre alt. – Die Blutegel werden ihm Kräfte geben.“*... *„Ein Dr. Frappart verordnete einem Kranken im Verlauf einer einzigen Krankheit, welche mit dem Tode endete, nicht weniger als 1800 Blutegel. Ein anderer Arzt ließ Herrn Martainville 500 an seine von Gicht geschwollenen Finger legen, worauf Gicht Gicht blieb.“* Viele Patienten wurden teilweise wochenlang mit Egel[n] behandelt, ohne daß sich Besserung einstellen wollte [Audin-Rouviere 1827]. Der Deutsche Friedrich Alexander Simon (1793-1869) charakterisierte die Methoden Broussais' ebenso sarkastisch wie treffend als „Vampirismus“: *„Leider hat diese arge Blutegelerei auch in Deutschland ihre Nachahmer gefunden, und es darf sich keine Schmerzempfindung irgendwo rühren, so werden Blutegel zu Dutzenden und zu wiederholten Malen angelegt. Klagt der Kranke über Schmerzen im Unterleibe, wenn man ihm denselben weidlich durchknetet und die Fäuste bis an die gegenüberliegende Wirbelsäule hinein bohrt, so wird als radikales Mittel ein halbes oder ganzes Schock (30 bzw. 60 Stück) Blutegel auf den Leib geworfen, worauf der Schmerz verschwindet oder nicht verschwindet. Im ersten Fall erfreut man sich der scharfsichtigen Diagnose, im letzteren mehr Blutegel. Kurz, man irrt sich nie, und die Sektion bestätigt sehr oft, wie nothwendig die Blutegel gewesen, obgleich sie den Kranken nicht gerettet haben.“* Die Todesfälle durch diesen exzessiven Gebrauch häuften sich [Simon 1830].

So deutlich diese Angriffe auch waren, hatten sie auf die Praxis keinen Einfluß. Auch einfache Leute begannen, sich zuhause Blutegel zu halten und diese nach eigenem Gutdünken zu verwenden, sie sich gar gegenseitig auszuleihen [Schneider 1827]. Die

Egel wurden damals „geerntet“, indem man sie mit blutigen Fleischstücken anlockte, in anderen Fällen watete man durch flaches Wasser und zupfte danach die anhaftenden Egel ab. Zeitweilig wurden zu diesem Zweck auch Pferde verwendet, was allerdings später wegen Tierquälerei verboten wurde [Wesenberg-Lund 1939].

Der Gebrauch von Blutegeln war so beliebt, daß der Bestand bald ernsthaft gefährdet war. Das lag zum einen an den großzügigen Indikationsstellungen, zum anderen am hohen Verbrauch pro Einzelsitzung. Dazu kam, daß aufgrund der langen Importwege und ungeeigneter Aufbewahrung (z.B. zwischen feuchtem Moos, in Leinensäcken oder auf Hängematten – ohne zureichende Bewässerung!) viele Tiere den Transport nicht überlebten, manchmal nur jeder zehnte. Ein massiver Preisanstieg war die Folge. Bereits um 1830 waren die Bestände in Frankreich und Deutschland so gut wie erschöpft, man importierte nun aus Polen und Ungarn, später aus Ägypten, Syrien, der Türkei, Rußland und Zentralasien. Einige Länder verhängten Ausfuhrsperrern, Schmuggel und Betrug (Verkauf von bereits gesättigten Egel oder zum Saugen ungeeigneten Spezies) waren die Folge. Die Regierungen einiger Länder (Preußen 1832, Sachsen 1834, Frankreich 1845) erließen Maßnahmen zur Anzucht von Blutegeln, um von Importen unabhängig zu sein [Müller 2000].

Mehrere Verantwortliche, u.a. Heinrich Eduard von Egidy, Simon Bonnet (1782-1876), E. Pallas und Eugene Soubeiran (1793-1858) empfahlen, vollgesogene Blutegel erneut zu benutzen oder für die Zucht zu verwenden, um dem Mangel abzuhelpfen. Die Wiederenutzung war auf dem Lande ohnehin üblich, zudem hatten Experten (Pallas, Simon, Domanget) die Ungefährlichkeit bei Infektionskrankheiten nachgewiesen. In Frankreich wurde diese Praxis sogar gesetzlich festgelegt [Müller 2000].

Mit den 1830er Jahren hatte die Blutegelmanie ihren Höhepunkt überschritten, ab 1850 ging der Gebrauch von Blutegeln, vor allem in den Krankenhäusern, deutlich zurück. Ein Grund dafür war sicherlich, daß die Tiere in ganz Europa nahezu ausgerottet waren. Unabhängig davon wandte sich die wissenschaftliche Medizin immer mehr von blutentziehenden Mitteln ab, da sich das Krankheitsverständnis durch die naturwissenschaftlichen Forschungen mittlerweile geändert hatte. Die Humoralpathologie, in deren Methodik Egel nun weit mehr als 1000 Jahre lang eine große Rolle gespielt hatten, mußte in den 1850er Jahren endgültig der Zellulärpathologie Rudolf Virchows (1821-1902) weichen. Auch der Aderlaß verschwand bis zum Ende des Jahrhunderts aus dem Repertoire anerkannter Heilmethoden [Esser 1872]. Mit der Entdeckung der Bakterien als Krankheitserreger entstand die Hoffnung, nahezu alle Krankheiten heilen zu können.

Blutegel paßten nicht in das zur gleichen Zeit entwickelte Konzept der Anti- und Asepsis, da sie sich nicht sterilisieren lassen und als Infektionsquelle gefürchtet wurden (Bakteriophobie!). Auch der Kostenfaktor spielte eine bedeutende Rolle, da in den damaligen Krankenhäusern überwiegend die ärmere Bevölkerung behandelt wurde. Der Blutegel kam in der medizinischen Ausbildung nicht mehr vor, jüngere Ärzte lernten seine Anwendung kaum mehr aus eigener Anschauung kennen [Müller 2000]. Als Beispiel sei hier der Egelverbrauch eines englischen Krankenhauses aufgeführt: 1832 waren es fast 100000 Stück; 1882 weniger als 2000 [Adams 1988]. So verschwanden die Blutegel nahezu vollständig aus den Krankenhäusern und Arztpraxen, sie fanden höchstens noch zur Behandlung von periorbitalen Hämatomen Verwendung [Lent & Dickinson 1988]. Die freie Praxis war von dieser rückläufigen Entwicklung allerdings weniger betroffen, ebensowenig wie Naturheilkunde und Volksmedizin. Bei der Bevölkerung rund um den Globus, besonders in ländlichen Gegenden, erfreuten sich die Egel nach wie vor ungebrochener Beliebtheit. Ein solcher Mißbrauch wie in der ersten Hälfte des Jahrhunderts wurde allerdings nicht mehr betrieben [Girardet 1908]. In Frankreich lag 1854 der Blutegelverbrauch immer noch bei 20-25 Millionen Stück [Fermond 1854], 1904 waren es 16 Millionen [Bottenberg 1935], 1914 noch 7-8 Millionen [Chambron 1938]. Obwohl die Fähigkeit des Egels, den Zustand des Blutes zu beeinflussen, seit langem bekannt war, wurde erst 1816 erstmalig über mögliche Ursachen spekuliert [Johnson 1816]. Ein Meilenstein in der Blutegelforschung ist die Entdeckung des Hirudins durch den Birminghamer Physiologie-Professor John B. Haycraft (1857-1922). 1884 wies dieser nach, daß eine Substanz aus dem Kopf des Blutegels die Blutgerinnung verlangsamt bzw. verhindert [Haycraft 1884]. Diese Substanz wurde 1903/04 von Karl Jacoby isoliert und Hirudin genannt [Jakobi 1904]. Die therapeutische Bedeutung des Hirudins war allerdings gering. Zwar wurde seine Wirkung in den folgenden Jahren genauer untersucht, jedoch stellte sich heraus, daß reines Hirudin eine viel zu geringe Wirkungsdauer im Organismus hat. Für eine therapeutische Nutzung hätte man aus einer immensen Anzahl von Egel Extrakten gewinnen müssen; dies wäre aber aufgrund des hohen Aufwandes und Preises der Blutegel kaum rentabel gewesen. Außerdem löste der noch nicht vollständig gereinigte Egelextrakt in einigen Fällen toxische Wirkung aus. Die antibiotische Wirkung der Tiere war bereits seit längerem bekannt; sie wurde zuerst 1897 beschrieben [Catterina 1897]. Vereinzelt fand Hirudin in der Gynäkologie Verwendung, 1909 berichtet Engelmann über Anwendung bei Eklampsie [Engelmann 1909]. Das 1916 entdeckte Heparin, welches seit 1933 zur therapeutischen Verfügung steht, verdrängte

das Hirudin schließlich endgültig. Erst 1955 gelang es Fritz Markwardt, 100%ig reines Hirudin zu isolieren [Markwardt 1955]. Verschiedene Mediziner untersuchten die physiologischen und hämatologischen Vorgänge während und nach der Anwendung, ihre schmerzstillende Wirkung sowie ihre Bedeutung für den Heilungsprozeß, Indikationen wurden präzisiert (Dyes 1887, Thiele 1896, Dutton 1916 u.v.a.). Ihre Ausführungen fanden aber keine nennenswerte Beachtung in der medizinischen Welt [Müller 2000].

Erst in den 1920er Jahren erlebte die Blutegeltherapie einen neuen Aufschwung. Da verbesserte hygienische Verhältnisse und Operationstechniken ein Sinken der Sterblichkeit bewirkt hatten, traten postoperative Komplikationen wie Thrombophlebitiden und Embolien immer deutlicher hervor. Nachdem sich die Thromboseprophylaxe mit Hirudin klinisch nicht bewährt hatte, erschien es dem französischen Chirurgen Termier nahelegend, das Hirudin von seinen Erzeugern selbst applizieren zu lassen. Die sogenannte Hirudinisierung des Blutes propagierte er 1922 auf dem 31. französischen Chirurgenkongreß [Termier 1922], 1925 berichtete er über Therapieerfolge [Termier 1925]. Seine Methode fand bald viele Nachahmer [Müller 2000].

Weitere Förderung erhielt die Blutegeltherapie durch den Wiener Neurophysiologen und Gynäkologen Bernhard Aschner (1883-1960), den Begründer der Konstitutionstherapie, welche weite Verbreitung in naturheilkundlich orientierten Kreisen fand. Aschner machte die physische Konstitution („Fülle“) eines Menschen für das Auftreten gewisser Krankheiten verantwortlich. Sein System erhob die alte Humoralpathologie des Galenos von Pergamon zu neuen Ehren; als Therapiemaßnahmen beschrieb er eine Reihe von ausleitenden Verfahren (sog. Aschner-Verfahren), darunter auch die Verwendung von Egel. Diesen schrieb er insbesondere immunisierende, antiphlogistische und attrahierende (zur Förderung von Menstruation und Hämorrhoidalfluß) Wirkung zu [Aschner 1922].

1935 erschien das Buch „Die Blutegelbehandlung – Ein vielseitiges Verfahren der biologischen Medizin“ von Heinz Bottenberg, eine auf die Bedürfnisse praktischer Ärzte ausgerichtete Gesamtdarstellung. Es blieb bis in die 1990er Jahre ein international anerkanntes Standardwerk. Dabei verstand es der Autor, die Methode an die germanisch-naturverbunden angehauchten ideologischen Strömungen der Dreißiger Jahre anzupassen: *„Was heute in Deutschland als ‚biologische Medizin‘ seit zwei Jahren staatliche Anerkennung und Förderung gefunden hat, ist sich der Notwendigkeit bewußt, für den Aufbau einer kommenden Heilkunde auch einen großen Teil des wertvollen humoral-pathologischen Heilschatzes zu übernehmen, jedoch nur nach sorgfältiger*

kritischer Prüfung durch Beobachtung, Erfahrung und unter Umständen auch Experiment. Hierzu soll die vorliegende Arbeit einen kleinen Beitrag liefern.“ [Bottenberg 1935]. Die Nachfrage stieg, andere Mediziner priesen die treuen Tierchen als „unumstrittenes Allgemeingut“ [Leuze 1937], ihre Wirkung „grenze einfach ans Wunderbare“ [Heisler 1937]. Damals gab es in Deutschland nur drei Apotheken, die Versandhandel mit Blutegeln betrieben (in Berlin, Frankfurt und Kaub). Versandte die Hindenburg-Apotheke in Kaub 1931 nur 5000 Stück, so waren es 1934 schon 34000, 1936 bereits 96000 und 1941 gar 200000. Der „kleine Beitrag“ hatte sich offenbar gelohnt. Allerdings ging dieser hohe Verbrauch kaum auf die Verordnung durch approbierte Ärzte zurück. Die Hauptkonsumenten waren, wie schon zuvor, Leute vom Lande, die sich die Tiere auf eigenen Wunsch oder auf Veranlassung durch Heilpraktiker ansetzten [Bottenberg 1948].

Obwohl sich Bottenberg in der zweiten Auflage seines Werks (1948) von der „staatlichen Anerkennung und Förderung“ distanzierte, wurde es nach dem Zweiten Weltkrieg in Deutschland still um die Blutegel. In Frankreich hatte ihr Ruf in der Medizin schon zehn Jahre zuvor gelitten. Obwohl Presseberichte 1938 über eine sehr zufriedenstellende Wirkung von Blutegeln bei Papst Pius XI informierten [Chambron 1938] und niemand den Nutzen der Therapie grundsätzlich bezweifelt, setzten sich in Westeuropa nacheinander Heparin und Cumarinderivate (Marcumar®) als Thromboseprophylaxe endgültig gegen die Hirudinisierung des Blutes durch. Diese Entwicklung hat der Rolle der Blutegel in der Medizin Osteuropas aber kaum Abbruch getan. Als bedeutendste Gesamtdarstellung der Nachkriegszeit erschien 1955 in Moskau „Der Medizinische Blutegel und seine Anwendung“ (G. G. Schtschegolew und M.S. Fjodorowa). Das Werk ist als Kurzlehrbuch für medizinisches Personal konzipiert; es basiert auf Erfahrungen und Forschungsberichten der großen, auf die Blutegeltherapie spezialisierten Moskauer Heilanstalt „Medpijawka“ (russ. Medizinischer Blutegel) [Müller 2000].

Ab 1960 bekamen die Tiere in der Mikrochirurgie und der Plastischen Chirurgie ein neues Einsatzgebiet. Dieser Verwendungszweck machte sie in der Fachwelt wieder „gesellschaftsfähig“. Als weitere Gesamterwerke erschienen in Deutschland „Der Blutegel in der ärztlichen Praxis“ (Karl-Otto Kuppe, 1971) sowie das „Handbuch der Blutegeltherapie“ (Ingo Wilhelm Müller, 2000). 1981 gründete Dr. Roy Sawyer im walisischen Swansea die weltweit erste Blutegelfarm [Whitaker et al. 2004]. Nachdem die bis dahin für ausgerottet gehaltenen Tiere 1948 im Emsland wiederentdeckt worden waren, werden

sie heute in Deutschland in großem Umfang gezüchtet, um den ständig steigenden Bedarf zu decken [Müller 2000].

1.4.2 Blutegel in der heutigen Medizin

In der heutigen Medizin finden Blutegel vor allem in zwei Bereichen Gebrauch: in der physiologischen Forschung sowie in der Behandlung venöser Abflußstörungen und ähnlicher Erkrankungen. In allen Anwendungsgebieten ist die Zahl der Publikationen, welche sich haupt- oder nebensächlich mit Blutegeln beschäftigen, ab 1985 sprunghaft gestiegen. Eine Recherche bei www.pubmed.com ergab für die Fünfziger Jahre noch etwa zehn Publikationen pro Jahr, 1985 bereits 62 und seit 1990 schon etwa 90 pro Jahr.

Die im Vergleich zu Wirbeltieren eher simple Anatomie der Egel ermöglichte vielfältige Erkenntnisse, besonders in der Neurophysiologie (interneuronale Verbindungen durch gap junctions [Dykes et al. 2004], Genexpression bei der Reparatur geschädigter Neuronen [Blackshaw et al. 2004], Rezeptoraktivierung in Retzius-Neuronen [Muller et al. 2003]) und Zellbiologie (Genexpression bei der Entwicklung von Stammzellen [Hohenstein & Shain 2004], Fibroblastenaktivität [Tettamanti et al. 2004] und Angiogenese [Perletti et al. 2003]).

Das zweite große Anwendungsgebiet der Tiere ist die Behandlung von Blutstauungen venöser oder traumatischer Genese. Bei Ulcus cruris [Bapat et al. 1998], Varikose [Schtschekotow 1980] und Priapismus [Subritzki 1960] soll durch das Ansetzen von Blutegeln der venöse Abstrom unterstützt und dadurch das Absterben des betroffenen Körperteils verhindert werden. Bei Hämatomen, insbesondere sehr schmerzhaften oder gar lebensbedrohlichen, können Blutegel rasche Abschwellung bewirken, beispielsweise in einem Fall postoperativer, die Atemwege verlegender Makroglossie [Smeets & Engelberts 1995], einem posttraumatischen Periorbitalhämatom, das eine Untersuchung des Augapfels unmöglich machte [Menage & Wright 1991], einem Skrotalhämatom [Isgar & Turner 1989] und bei Hämatomen der Mamillenvorhöfe [Guneren et al. 2000]. In der Plastischen Chirurgie und Mikrochirurgie werden Blutegel eingesetzt, um den venösen Abstrom muskulokutaner Lappen zu verbessern. Dieses Verfahren wurde zum ersten Mal im Jahre 1960 angewendet [Derganc & Zdravic 1960], seither unter anderem bei einem Fall von kombinierten Weichteil- und Arteriendefekten am Unterarm [Deune et al. 2005], Defekten an der unteren Extremität [Gideroglu et al. 2003] sowie im Kopf- und Halsbereich [Kubo et al. 2002], Nasenlappen [Mortenson et al. 1998] und Pektoralislappen [Adams & Lassen 1995]. Aus Großbritannien und Irland ist bekannt, daß die

Mehrheit der dortigen plastisch-chirurgischen Kliniken heute in der postoperativen Versorgung Blutegel einsetzt, und zwar pro Jahr bei durchschnittlich 10 Patienten pro Klinik [Whitaker et al. 2004]. Auch bei der Replantation amputierter Körperteile, z. B. Ohrmuschel [Talbi et al. 2001], Nase und Lippe [Frodel et al. 2004], Kopfhaut [Henderson et al. 1983], Penis [Mineo et al. 2004], Fingerglieder [Golden et al. 1995], Handgelenk, Unterarm und Oberarm [Troum & Floyd 1995] finden die Tiere Verwendung.

Parallel dazu wird auch der traditionelle Gebrauch von Blutegeln weiterhin praktiziert. Die Literatur erwähnt eine Vielzahl von Anwendungsgebieten, unter anderem Erkrankungen des Bewegungsapparates (z.B. Arthrosen großer und kleiner Gelenke, akute Gichtanfälle (Arthritis urica), Sehnenscheidenentzündungen, Schwellungen bei Luxationen oder Frakturen, Osteomyelitis, Ischiasbeschwerden), Herz- und Gefäßerkrankungen (z.B. Arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Thrombosen, Hämorrhoidal-leiden, Herzinsuffizienz), Augenerkrankungen (z.B. akute und chronische Augenentzündung, periorbitale Hämatome, Glaukom), Ohrenerkrankungen (z.B. akute und chronische Otitis media, Otosklerose, M. Menière, Tinnitus), Hals-, Mund- und Zahnerkrankungen (z.B. Laryngitis, Tonsillitis, Peritonsillarabszeß, Diphtherie, Mundbodenphlegmone, Glossitis, entzündlich bedingter Zahnschmerz), gastrointestinale (z.B. Appendizitis, akute und chronische Hepatitis, Stauungsleber, akute Cholezystitis, Gallensteinkolik, Pankreatitis), gynäkologische (z.B. Dys-, Hypo- und Amenorrhoe, Adnexitis, Metritis, Mastitis, Eklampsie) und urologische Erkrankungen (z.B. nephritische Anurie, Zystitis, Urethritis, Epididymitis, Skrotalhämatome, Priapismus, Orchitis, Prostatitis sowie sonstige Entzündungsvorgänge (z.B. Pleuritis, Herpes zoster, Strumitis, Pneumonie, Abszesse, Furunkel, Erysipel, Nagelentzündungen, Phlegmone, Lymphadenitis) [Bachmann 1989, Milz et al. 1998, Müller 2000, Mehler & Keppler 1986]. In Deutschland ist die Zahl der Anwendungen von Blutegeln in den letzten 10 Jahren stetig gestiegen; pro Jahr werden in Deutschland etwa 300000 Stück verbraucht [Wiedemann 2004].

Obwohl Blutegel seit alters her zur Behandlung der Arthrose eingesetzt werden, ist ihre Effektivität lange Zeit nicht mit wissenschaftlichen Methoden untersucht worden. Erst 2001 hat sich eine Forschungsgruppe näher mit der schmerzlindernden und funktionsverbessernden Wirkung der Blutegel bei Patienten mit Gonarthrose befaßt und eine Pilotstudie durchgeführt [Michalsen et al. 2001 und 2002]. Diese wurde in den folgenden Jahren noch weiter ausgearbeitet [Michalsen et al. 2003]. Nach Meinung der Autoren besteht weiterhin Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.

2. Material und Methoden

2.1 Probandengewinnung

Zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an Probanden wurde folgender Artikel in mehreren Tageszeitungen des Aachener Raumes veröffentlicht:

Blutegel helfen dem wehen Knie

Orthopädische Klinik sucht Patienten mit Kniegelenk-Arthrose für eine Studie

AACHEN. Viele möchten an sie glauben, lieber aber nicht hinsehen. Dass sie helfen, ist ziemlich sicher. Vor allem, wenn das Kniegelenk unerträglich schmerzt. Ihr hübscherer lateinischer Name ist *Hirudo medicinalis*; auf deutsch heißen sie nun mal Blutegel. Sie helfen, weil ihr Speichel betäubende und schmerzlindernde Substanzen enthält, die sich auf den maroden Körperteil übertragen. Und diese Behandlung ist, von der Optik abgesehen und bis auf einen kleinen Biss, nicht unangenehm. Sie gilt auch als „nebenwirkungs- und komplikationsarm“.

Die therapeutische Wirkung von Blutegeln – seit Jahrhunderten genutzt und seit einigen Jahren mit rund 70 000 Behandlungen pro Jahr in Deutschland wieder im Kommen – möchte die Orthopädische Klinik des Uniklinikums Aachen nun in einer Versuchsreihe an Patienten mit einer Kniegelenk-Arthrose erproben, die bestimmte Bedingungen erfüllen. Sie sollten seit mindestens einem halben Jahr dauerhafte und behandelte Schmerzen haben, die für diese Arthrose typisch sind. Und sie sollten gegenüber alternativen Heilmethoden aufgeschlossen sein.

Operation vermeiden

Infrage kommen vor allem ältere Patienten, bei denen das Risiko operiert zu werden zu groß ist, etwa wegen einer Herzerkrankung. Aber auch jüngere, deren Lebensqualität durch die Schmerzen eingeschränkt ist. Die Behandlung dauert etwa 40 Minuten und wird nur einmal vorgenommen.

Nach sechs, zwölf Wochen, sechs und zwölf Monaten wird der Erfolg dieser Behandlung durch einen Arzt geprüft. Dr. Stefan Andereya von der Orthopädischen Klinik leitet die Studie und die Betreuung der Patienten.

Die Kniegelenkarthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung in Europa und in den USA. Davon betroffen sind rund zehn Prozent der Erwachsenen über 55 Jahre, deren Lebensqualität durch die behinderte Bewegung, Schmerzen und Schmerzmittel, die von vielen auch nur schlecht vertragen werden, stark eingeschränkt ist. Eine Operation, also die Einpflanzung eines „Ersatzknies“ kann riskant sein. Dr. Andereya: „Die Blutegel-

therapie soll für diese Patienten eine Alternative zur dauerhaften Schmerzreduktion und Erhaltung der Lebensqualität sein und die Implantation einer Prothese möglichst lange hinauszögern.“

Dass das funktionieren kann, haben schon Essener Kliniker in einer Pilotstudie getestet. Die Probanden hatten auch vier Wochen nach der Anwendung von Blutegeln deutlich weniger Schmerzen als die einer herkömmlich therapierten Kontrollgruppe.

Für Interessenten gibt es eine Hotline 0241/8088075 und Sprechzeiten in der Orthopädischen Klinik des Uniklinikums dienstags 16 bis 18 Uhr, freitags 14 bis 16 Uhr. (abt)



Nicht hübsch, aber wirksam: Blutegel können Schmerz lindern. Foto: dpa

Die Resonanz auf diesen Artikel war überraschend groß. In wenigen Tagen wurden 202 Anrufe dokumentiert.

2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Die Interessenten mußten zahlreiche Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Einschlußkriterien:

- Radiologisch nachgewiesene Gonarthrose im Stadium III-IV nach Kellgren/Lawrence
- Persistierende, arthrosetypische, seit mindestens 6 Monaten bestehende Kniegelenkschmerzen
- Konservatives orthopädisches Regime in der Anamnese mit physikalischen Maßnahmen und Analgesie

Ausschlußkriterien:

- Behandlung mit Antikoagulantien (insbesondere Marcumar®)
- Vorliegen einer Hämophilie
- Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis
- Hämatologische, hepatische, renale oder immunologische Begleiterkrankungen
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Intraartikuläre Injektionen oder systemische Behandlung mit Kortikosteroiden in den vorangegangenen 3 Monaten
- Operationen am betroffenen Kniegelenk in den vorangegangenen 3 Monaten
- Proband erfüllt nicht alle Einschlußkriterien

2.3 Radiologische Untersuchung

Nach Aufnahme in die Studie wurden alle Probanden mit einem Bildwandler der Firma Philips, Modell BV 300 (40 kV, 0,1 mA) radiologisch untersucht. Dazu wurde von jedem Knie, das in die Beobachtung eingehen sollte, jeweils eine Aufnahme im lateralen und anterior-posterioren Strahlengang angefertigt. Anhand dieser wurde die Arthrose gemäß der Kellgren-Lawrence-Skala nach ihrem Schweregrad (I-IV) sowie der Anzahl der betroffenen Gelenkkompartimente (1-3) eingeordnet.

2.4 Biometrisches Konzept

Um mit einer Power von 80% einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen zwei Behandlungsgruppen nachzuweisen, ist ein Stichprobenumfang von $n=24$ pro Gruppe notwendig. Der hohe Probandenandrang ermöglichte eine Gruppengröße von $n>36$, was die Aussagekraft der statistischen Auswertung zusätzlich erhöht.

2.5 Randomisierung der Probanden

Die Zuweisung der initial 118 Probanden in die drei Studiengruppen (Kontrollgruppe [K], einmalige Blutegeltherapie [BE1], zweimalige Blutegeltherapie [BE2]) erfolgte durch ein zweistufiges stratifiziertes Randomisierungsverfahren.

In der ersten Phase (Randomisierung) wurden die 118 Probanden mittels einer 2:1 Randomisierung zufällig auf Kontrollgruppe (K) und Behandlungsgruppe (BE=BE1+BE2) aufgeteilt, wobei der Behandlungsgruppe aufgrund der Tatsache, daß diese in der zweiten Phase des Randomisierungsverfahrens weiter in die Gruppen mit einmaliger und zweimaliger Blutegeltherapie aufgeteilt werden sollte, doppelt so viele Probanden zugeteilt werden sollten wie der Kontrollgruppe. Hierbei wurde mit Hilfe eines Computerprogramms eine Randomisierungsliste erstellt, welche die Behandlungszuweisung (K oder BE) der einzelnen Patienten enthielt. Diese Randomisierungsliste bestand aus einer zufälligen Sequenz balancierter, zufällig permutierter Behandlungsblöcke der Blocklängen 6 (K,K,BE,BE,BE,BE) oder 9 (K,K,K,BE,BE,BE,BE,BE). Bei der Generierung dieser Randomisierungsliste wurde jeweils zunächst die Länge jedes Behandlungsblocks (6 oder 9) zufällig mit Wahrscheinlichkeit $\frac{1}{2}$ ausgewählt. Im Anschluß wurde jeweils eine der möglichen Permutationen der Behandlungen des ausgewählten Behandlungsblocks zufällig gezogen. Entsprechend dieser Randomisierungsliste wurde eine Randomisierungsbox erstellt, welche sequentiell geordnete blickdichte Umschläge enthielt. Jeder Umschlag enthielt eine Karte, auf der die für den betreffenden Probanden zu verwendende Therapie (K oder BE) aufgedruckt ist. Das Ziehen und Öffnen des Umschlages erfolgte jeweils, nachdem für den einbestellten Probanden alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden und der Proband gemäß diesen Kriterien in die Studie eingeschlossen werden konnte. Insgesamt wurden durch Verwendung dieser Randomisierungstechnik n=77 Probanden der Blutegeltherapiegruppe (BE) und n=41 Probanden der Kontrollgruppe (K) zugeteilt.

In der zweiten Phase (Stratifizierung) des verwendeten stratifizierten Randomisierungsverfahrens wurden die n=77 Probanden, die in der ersten Phase durch Ziehen des Umschlages der Blutegeltherapiegruppe zugewiesen wurden, anhand ihres KOOS-Gesamtscores zum Zeitpunkt 0 in die Gruppen mit einmaliger (BE1) oder zweimaliger (BE2) Blutegeltherapie aufgeteilt. Probanden, deren KOOS-Gesamtscore vor der Behandlung größer war als der Median des KOOS-Gesamtscores aller 77 Probanden, wurden der Gruppe mit einmaliger Blutegeltherapie zugeteilt (n=39), Probanden mit

einem KOOS-Gesamtscore unterhalb oder gleich dem Median der Gruppe mit zweimaliger Blutegeltherapie (n=38).

2.6 Meßinstrumente

Zur Untersuchung der kniebezogenen Symptomatik dienten der Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) und der Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Beide berechnen sich aus einem gemeinsamen Fragebogen.

2.6.1 WOMAC

Der Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) wurde von Nicholas Bellamy et al. an der University of Western Ontario (London, Kanada) entwickelt und im Jahre 1988 erstmalig veröffentlicht [Bellamy et al. 1988]. Er ist ein krankheitsspezifisches multidimensionales Instrument zur Evaluation des klinischen Zustandes bei Patienten mit Arthrose in Hüfte oder Knie und wird außer in der Orthopädie [Waddell et al. 2005, Brouwer 2005] vor allem in der Rheumatologie [d'Agostino et al. 2005] angewendet. Eine Untersuchung hat ergeben, daß die deutsche Version des WOMAC (1996) eine hohe Test-Retest-Reliabilität und Validität aufweist [Stucki et al. 1996].

Der WOMAC errechnet sich aus einem Fragebogen, welcher 24 einzelne Fragen enthält (im KOOS-Fragebogen blau markiert, siehe Anhang, 6.2). Zu jeder Frage sind jeweils fünf auf einer Ordinalskala angeordnete Antwortoptionen mit einem Wert zwischen 0 und 4 gegeben. Die Summe dieser Werte ergibt jeweils die drei Untergrößen Schmerz, Steifheit und Funktion, deren Summe wiederum den Gesamtscore. Dabei bedeuten hohe Werte eine starke und niedrige Werte eine geringe Symptomatik.

2.6.2. KOOS

Der Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) wurde 1998 von Ewa M. Roos und L. Stefan Lohmander an der Orthopädischen Klinik der Universität Lund (Schweden) entwickelt. Er basiert auf dem Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Literaturrecherche und einem aus Patienten, Orthopäden und Physiotherapeuten bestehenden Expertengremium (USA und Schweden). Der Zweck des KOOS ist es, das Vorkommen bzw. Fortschreiten posttraumatischer Arthrose nach Knieverletzungen zu quantifizieren und den Zustand des Kniegelenks und die knieassoziierte Lebenssituation von Patienten im Verlauf der Erkrankung bzw. der Therapie

mit wenig Aufwand und dazu recht kostengünstig zu erfassen [Roos et al. 1998 a]. In einer Pilotstudie bewies der Test hinreichende Reliabilität, Validität und Sensitivität [Roos et al. 1998 b], gleiches gilt auch für die deutsche Version [Keßler et al. 2003]. Gemäß seiner Bestimmung wird der KOOS heute in mehreren klinischen Studien über Patienten mit Verletzungen von Knorpel, Menisken oder des vorderen Kreuzbandes sowie posttraumatischer Arthrose verwendet [Paradowski et al. 2004, Pressel et al. 2005, Kvist et al. 2005].

Errechnet wird der KOOS anhand eines vierseitigen Fragebogens mit 42 Fragen zu verschiedenen knieassoziierten Aspekten. Dieser Fragebogen hat ein benutzerfreundliches Format und erklärt sich selbst, so daß der Patient ihn in etwa 10 Minuten ausfüllen kann, und zwar jeweils auf den Zustand der letzten sieben Tage bezogen.

Der Score besteht aus fünf Untergrößen: Symptome, Schmerzen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Sport und Freizeit sowie kniebezogene Lebensqualität. Zu jeder Untergröße gibt es mehrere Fragen, für deren Beantwortung jeweils fünf auf einer Ordinalskala angeordnete Antwortoptionen mit einer Bewertung zwischen 0 und 4 gegeben sind. Aus der Summe dieser Werte ergeben sich die fünf Untergrößen sowie der Gesamtscore, wozu man folgende Formel verwendet:

$$\text{Score} = 100 - \sum s \cdot 100 / 4n$$

[s = Bewertung jeder Einzelfrage, n = Anzahl der Fragen pro Untergröße/Gesamtscore]

Insgesamt sind Werte zwischen 0 (extreme Symptomatik) und 100 (keine Symptome) möglich, welche die klinische Situation des Patienten in der untersuchten Woche angeben.

2.6.3 VAS

Zusätzlich zu den Schmerzparametern im Rahmen von WOMAC und KOOS sollten die Probanden den durch den Zustand des betrachteten Knies verursachten Schmerz auf der Visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 und 10 einordnen. Dabei bedeutet 0 keinen Schmerz und 10 den größtmöglichen Schmerz.

2.7 Dokumentation des Medikamentenkonsums

Den Probanden dieser Studie war während der Beobachtungsdauer der Gebrauch von Medikamenten gegen ihre Schmerzen ausdrücklich gestattet. Entsprechend nahmen viele ihre gewohnten Medikamente weiterhin ein, wohingegen andere nach der Blutegelbe-

handlung ihre Medikation einschränkten oder ganz darauf verzichteten. Dabei unterschieden sich die einzelnen Probanden in den verwendeten Wirkstoffen, der Anzahl der Einnahmen pro Tag und der jeweiligen Einzeldosis. Es ist praktisch unmöglich, diese verschiedenen Informationen alle in die statistische Auswertung mit einzubeziehen. Deswegen wurde nur die relative Gesamtdosis pro Woche betrachtet. Dazu wurde die Wochendosis jedes Probanden (unabhängig vom Wirkstoff), die dieser vor der Behandlung einnahm, gleich 100% gesetzt und die anderen Wochendosen entsprechend umgerechnet. Probanden, die zwischenzeitlich auf ein anderes Medikament umstiegen, konnten hierbei nicht berücksichtigt werden, da man den Unterschied zweier Wirkstoffe bezüglich ihrer Wirksamkeit nicht mit einem numerischen Verhältnis bezeichnen kann. Demzufolge treten in der statistischen Auswertung des Schmerzmittelkonsums Prozentwerte auf. Diese erlauben sowohl eine Verlaufsbeobachtung jedes einzelnen Probanden als auch einen Vergleich der Behandlungsgruppen miteinander. Rückschlüsse auf die Wirkung der eingenommenen Medikamente lassen die Daten allerdings nicht zu.

2.8 Körperliche Untersuchung

Vor der ersten Behandlung wurden die Probanden einer orthopädischen Untersuchung der zu behandelnden Kniegelenke unterzogen. Dabei wurden Erguß und Weichteilschwellung auf einer Skala von 0 bis 3 eingeordnet.

2.9 Behandlung der drei Gruppen

2.9.1 Vorbereitungen

Die Probanden aller Behandlungsgruppen wurden auf die gleiche Art und Weise vorbereitet, wobei ihnen ihre Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt war (einfache Verblindung). Jeder Proband nahm in einem eigenen Raum auf einer Behandlungsliege Platz, die Knie in bequemer Extensionshaltung. Die zu behandelnden Knie wurden mit OP-Tüchern abgeschirmt, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Anschließend wurde jedes Knie mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich abgewaschen.

2.9.2 Verfahren bei den Gruppen BE1 und BE2

An die derart vorbereiteten Knie wurden nun jeweils vier Egel (Animalpharma GmbH, Weismain, Deutschland) angebracht, einer am medialen und lateralen Gelenkspalt und zwei proximal der Patella (Abb. 11). Die Tiere bissen sich in der Regel spontan fest und

fingen an zu saugen, andernfalls wurden sie durch Abreiben, Erwärmung oder Anritzen der Haut mit einer Lanzette dazu angeregt. Abhängig von der lokalen Durchblutung dauerte der Saugakt zwischen 45 und 90 Minuten, bis die Egel spontan abfielen. Die Wunden wurden mit 75% Propanol desinfiziert und mit sterilen Tupfern bedeckt, danach wurde für 24 Stunden ein Kompressionsverband angelegt. Für den Fall weiterer Nachblutungen bekamen die Probanden einige Pflaster mit.

Die gleiche Prozedur wurde bei den Probanden der Gruppe BE2 nach vier Wochen wiederholt (Abb. 12).

2.9.3 Placebo-„Therapie“ bei Gruppe K

Bei den Patienten der Kontrollgruppe mußte die Verwendung von Egel n möglichst überzeugend simuliert werden. Dazu wurden vier tropfnasse Mullstreifen pro Knie mit einer Pinzette vorsichtig über das Knie gezogen und periartikulär belassen. Mit einer sterilen Nadel wurde an einem Ende jedes Mullstreifens in die darunterliegende Haut gestochen, wobei die Nadel knapp unter der Haut leicht hin- und herbewegt wurde (Abb. 13 und 14). Nach 45 bis 90 Minuten wurden die Mullstreifen entfernt, das Knie desinfiziert und fest verbunden. Auch die Kontrollpatienten sollten den Verband 24 Stunden am Knie belassen und bekamen ebenfalls einige Pflaster ausgehändigt.

2.10 Verlaufsbeobachtung

Eine Woche, vier, sechs, 13 und 26 Wochen nach der ersten Behandlung wurden die Probanden erneut einbestellt. An jedem dieser Termine füllten sie einen WOMAC/KOOS-Fragebogen aus und wurden auf Erguß und Weichteilschwellung untersucht. Daneben wurden der Zustand der Bißwunden (Entzündungszeichen, Hämatome u.a.) sowie die Medikation der Vorwoche dokumentiert. Sofern die Probanden über Besonderheiten bezüglich des behandelten Knies berichteten, wurden auch diese vermerkt.

2.11 Statistische Analyse

Aufgetretene Reaktionen an den Bißwunden sowie unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert und durch absolute sowie relative Häufigkeiten beschrieben.

Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die vier betrachteten Gruppen (Kontrollgruppe [K], Therapiegruppe [BE], Probanden mit einmaliger [BE1] und zweimaliger [BE2] Blutegeltherapie) wurden demographische Daten kategorialer Variablen durch absolute und zugehörige relative Häufigkeiten sowie demographische Daten

kontinuierlicher Parameter durch den Mittelwert und die zugehörige Standardabweichung (SD) zusammengefaßt. Für die drei Gesamtscores (KOOS, WOMAC, VAS) sowie für die Schmerzmitteleinnahme wurden die ermittelten Daten in den drei interessierenden Studiengruppen (K, BE1, BE2) zu den sechs verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (Therapiebeginn, nach 1 Woche, nach 4 Wochen, nach 6 Wochen, nach 12 Wochen, nach 26 Wochen) durch den Median (Med), das untere Quartil (Q25) sowie das obere Quartil (Q75) beschrieben. Hierbei wurde der Ausgangswert der Schmerzmitteleinnahme einem Score-Wert von 100% gleichgesetzt, zu den Zeitpunkten nach Therapiebeginn wurden entsprechend die prozentualen Veränderungen in der Schmerzmitteleinnahme gegenüber dem Therapiebeginn berechnet.

Um die drei Studiengruppen besser miteinander vergleichen zu können, wurden zusätzlich für jeden Probanden die Differenzen der drei Gesamtscores (KOOS, WOMAC, VAS) sowie interessierender Teilkomponenten des KOOS (Steifigkeit, Schmerz, ADL, Sport und Freizeit, Lebensqualität) und des WOMAC (Schmerz, Steifigkeit, Funktion) zu den fünf Zeitpunkten nach Therapiebeginn gegenüber dem Ausgangswert ermittelt und separat für die drei Studiengruppen wiederum durch den Median, das untere und das obere Quartil zusammengefaßt.

Vor Therapiebeginn wurde mit Hilfe des ungepaarten Wilcoxon-Tests untersucht, ob sich die vier betrachteten Gruppen (K, BE, BE1, BE2) paarweise statistisch signifikant hinsichtlich der drei ermittelten Gesamtscores unterscheiden. Weiterhin wurde separat für jede der drei Studiengruppen (K, BE1, BE2) mit Hilfe des gepaarten Wilcoxon-Tests untersucht, ob sich die drei Gesamtscores sowie die Schmerzmedikation zu jedem der fünf Zeitpunkte nach Therapiebeginn statistisch signifikant gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert verändert haben. Schließlich wurden die berechneten Differenzen (einzelne Zeitpunkte nach Therapiebeginn jeweils gegenüber dem Ausgangswert) in den drei Gesamtscores (KOOS, WOMAC, VAS) sowie den interessierenden Teilkomponenten von KOOS (Schmerz, ADL) und WOMAC (Schmerz, Steifigkeit, Funktion) mit Hilfe des ungepaarten Wilcoxon-Tests jeweils paarweise zwischen den drei Studiengruppen (K, BE1, BE2) verglichen.

Das globale Signifikanzniveau für alle durchgeführten statistischen Tests wurde auf $\alpha=5\%$ festgelegt. Da es sich hier um eine explorative Studie handelt, wurde keine α -Adjustierung aufgrund der gegebenen multiplen Testproblematik durchgeführt. Somit

können p-Werte von $p \leq 0.05$ als statistisch signifikante Testresultate hinsichtlich des untersuchten Studienkollektivs interpretiert werden.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SAS, Version 9.1 durchgeführt. Ihre graphische Darstellung erfolgte mit der statistischen Analysesoftware R, Version 2.1.0 (www.R-project.org).

3. Ergebnisse

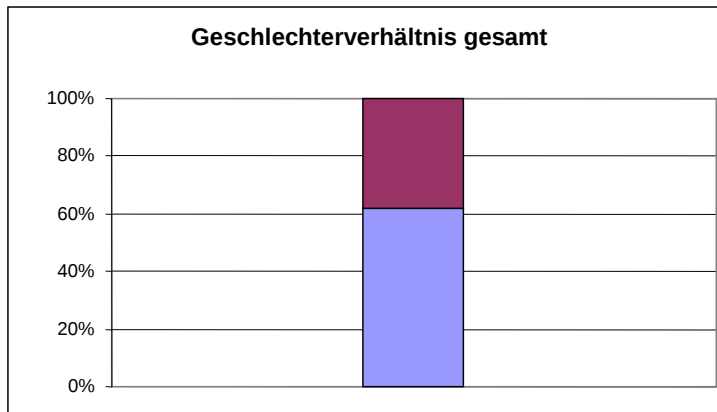
3.1 Demographie der Probanden

118 Probanden erfüllten die Einschlußkriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Bei n=113 Probanden wurden Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Body Mass Index und die Anzahl der Operationen am jeweiligen Knie dokumentiert und in die statistische Untersuchung einbezogen, n=5 Probanden schieden vorzeitig aus der Studie aus (siehe Abschnitt „Abbrecher“, 3.2).

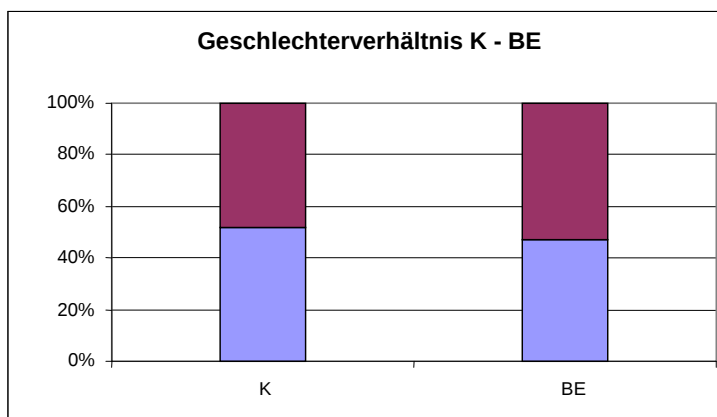
Insgesamt entfielen n=73 Probanden auf die mit Blutegeln behandelten Gruppen (BE). Hiervon wurden n=38 einmalig (BE1) und n=35 zweimalig (BE2) behandelt. Auf die Kontrollgruppe (K) entfielen n=40 Probanden. Alle Probanden wurden zu den genannten Untersuchungszeitpunkten nachuntersucht.

3.1.1 Geschlecht

Frauen: violett, Männer: purpur

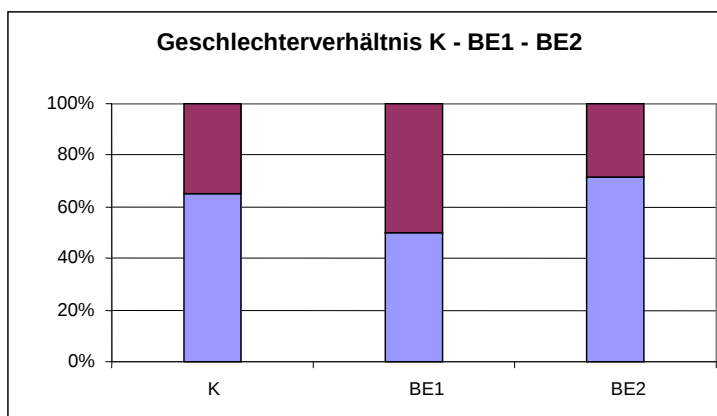


113 Probanden,
davon 70 Frauen (61,9%)
und 43 Männer (38,1%)



K: 40 Probanden,
davon 26 Frauen (65%)
und 14 Männer (35%)

BE: 73 Probanden,
davon 44 Frauen (60,3%)
und 29 Männer (39,7%)



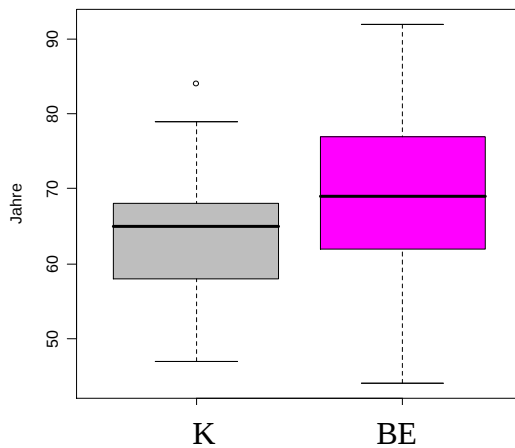
K: 40 Probanden,
davon 26 Frauen (65%)
und 14 Männer (35%)

BE1: 38 Probanden,
davon 19 Frauen (50%)
und 19 Männer (50%)

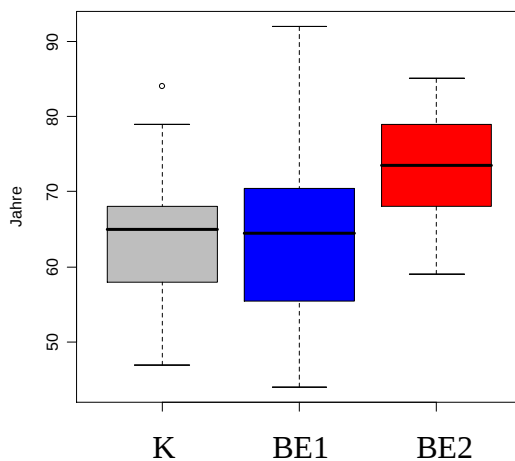
BE2: 35 Probanden,
davon 25 Frauen (71,4%)
und 10 Männer (28,6%)

Im Gesamtkollektiv stellen Frauen mit 61,9% eine deutliche Mehrheit dar. Die einzelnen Untergruppen weisen unterschiedliche Geschlechterverhältnisse auf. In der Kontrollgruppe liegt es bei nahezu 2:1 (♀>♂), in der Gruppe BE1 bei 1:1, in der Gruppe BE2 geht es gegen 3:1 (♀>♂).

3.1.2 Alter



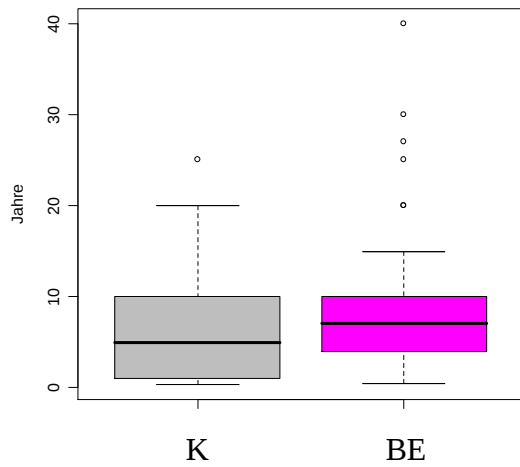
Gruppe	Minimum [Jahre]	Q25 [Jahre]	Median [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Q75 [Jahre]	Maximum [Jahre]	p-Wert K-BE
K	47	58	65	64.0	68	84	0.0209
BE	44	62.3	69	68.3	76.8	92	



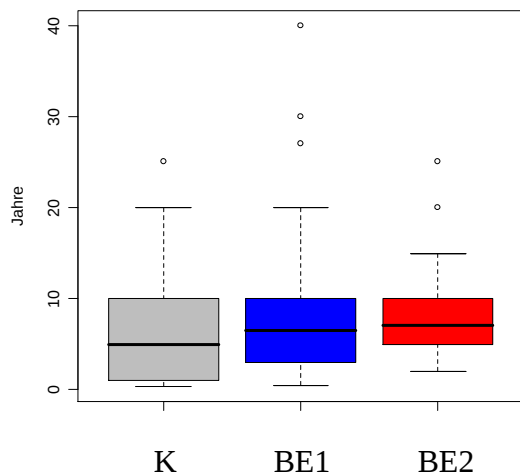
Gruppe	Minimum [Jahre]	Q25 [Jahre]	Median [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Q75 [Jahre]	Maximum [Jahre]		p-Wert
K	47	58	65	64.0	68	84	K-BE1	0.7693
BE1	44	55.8	64.5	63.4	70.3	92	K-BE2	<0.0001
BE2	59	68.5	73.5	73.0	78.8	85	BE1-BE2	<0.0001

Die Kontrollgruppe und die mit Egeln behandelten Probanden unterscheiden sich hinsichtlich des Alters statistisch signifikant voneinander. Zwischen der BE1-Gruppe und der Kontrollgruppe gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied, die Probanden der BE2-Gruppe sind dagegen statistisch signifikant (fast zehn Jahre) älter als jene der anderen Gruppen.

3.1.3 Erkrankungsdauer



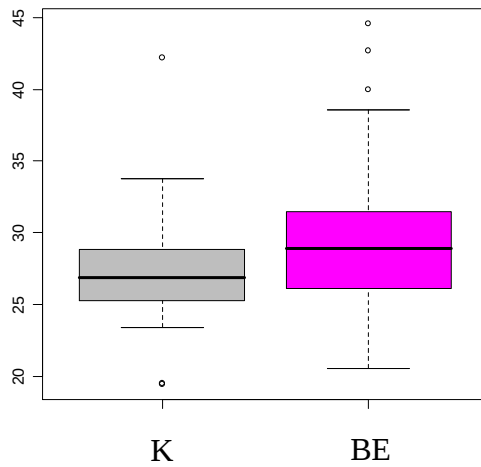
Gruppe	Minimum [Jahre]	Q25 [Jahre]	Median [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Q75 [Jahre]	Maximum [Jahre]	p-Wert K-BE
K	0.333	1	5	7.1	10	25	0.6801
BE	0.5	4	7	8.3	10	40	



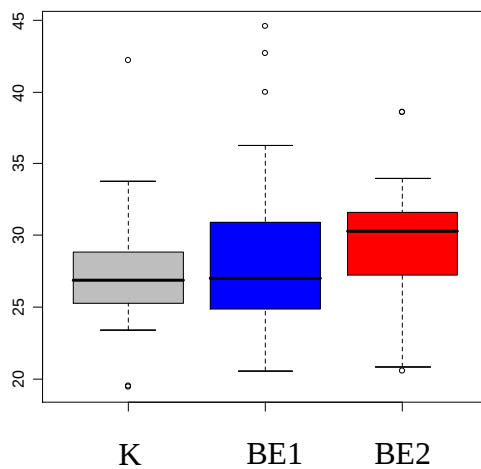
Gruppe	Minimum [Jahre]	Q25 [Jahre]	Median [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Q75 [Jahre]	Maximum [Jahre]			p-Wert
K	0.333	1	5	7.1	10	25		K-BE1	0.4767
BE1	0.5	3	6.5	8.4	10	40		K-BE2	1.0000
BE2	2	5	7	8.2	10	25		BE1-BE2	0.3176

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer unterscheiden sich die einzelnen Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander.

3.1.4 Body Mass Index



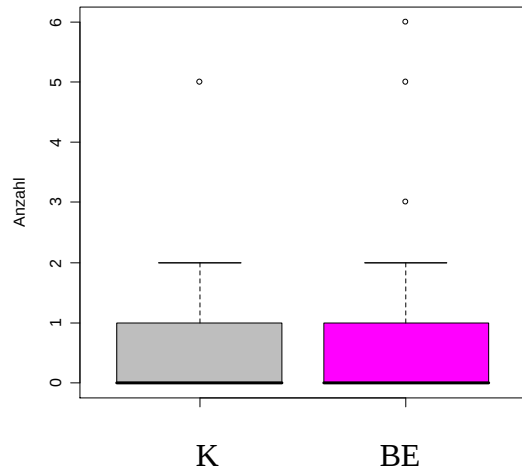
Gruppe	Minimum	Q25	Median	Mittelwert	Q75	Maximum	p-Wert K-BE
K	19.4	25.3	26.9	27.3	28.8	42.2	0.0370
BE	20.5	26.1	28.9	29.1	31.5	44.6	



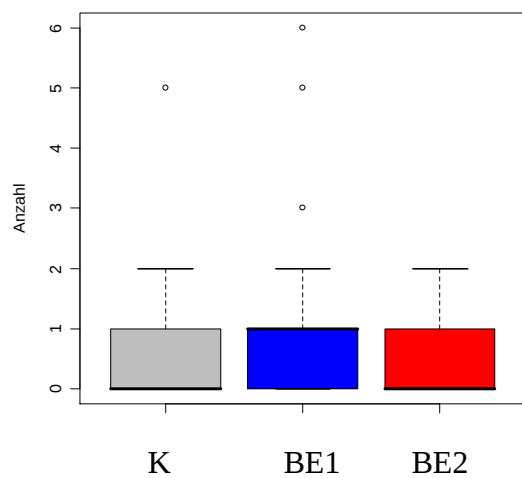
Gruppe	Minimum	Q25	Median	Mittelwert	Q75	Maximum		p-Wert
K	19.4	25.3	26.9	27.3	28.8	42.2	K-BE1	0.6338
BE1	20.5	24.9	27	28.7	30.9	44.6	K-BE2	0.0014
BE2	20.5	27.2	30.3	29.7	31.6	38.6	BE1-BE2	0.0578

Die Kontrollgruppe und die mit Blutegeln behandelten Probanden unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander. Nach der Aufteilung der Blutegelgruppe haben die Probanden der BE2-Gruppe einen statistisch signifikanten höheren BMI als jene der Kontrollgruppe. Die BE1-Gruppe unterscheidet sich statistisch nicht signifikant von der BE2- und der Kontrollgruppe.

3.1.5 Voroperationen



Gruppe	Minimum	Q25	Median	Mittelwert	Q75	Maximum	p-Wert K-BE
K	0	0	0	0.51	1	5	0.1788
BE	0	0	0	0.71	1	6	



Gruppe	Minimum	Q25	Median	Mittelwert	Q75	Maximum		p-Wert
K	0	0	0	0.51	1	5	K-BE1	0.0253
BE1	0	0	1	0.97	1	6	K-BE2	0.9862
BE2	0	0	0	0.45	1	2	BE1-BE2	0.0295

Hinsichtlich der Anzahl der Voroperationen unterscheiden sich Kontroll- und Blutegelgruppe nicht statistisch signifikant voneinander. Nach der Aufteilung der BE-Gruppe unterscheidet sich die BE1-Gruppe statistisch signifikant von den anderen Gruppen.

3.2 Vorzeitiger Abbruch

Von den 118 behandelten Probanden haben fünf die Teilnahme an der Studie vorzeitig abgebrochen, so daß ihre Daten nicht in die statistische Auswertung einfließen konnten. Dies entspricht einer Abbrecherquote von 4,2%. Gründe für den Abbruch waren in zwei Fällen Nichteinhaltung der Verblindung, in je einem Fall eine längere Entzündung der Bißstelle und Depressionen. In einem Fall konnte der Grund nicht herausgefunden werden.

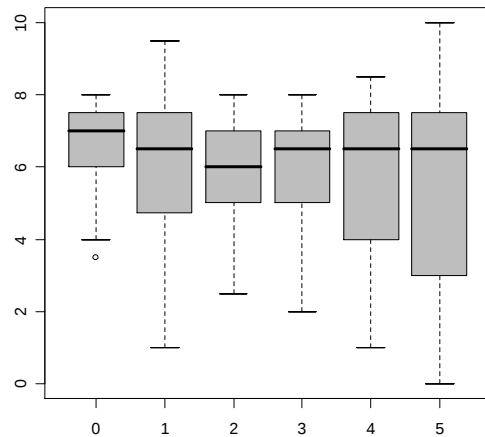
3.3 Hauptziel

3.3.1 Zeitlicher Verlauf jedes Parameters

Der zeitliche Verlauf jedes Parameters (VAS, KOOS und WOMAC sowie deren Untergrößen, Medikation, Erguß, Weichteilschwellung) während der Beobachtungszeit ist für jede Gruppe in Form von Boxplots dargestellt. Dabei wurden die statistischen Größen Minimum, Maximum, Median, arithmetischer Mittelwert, erstes und drittes Quartil sowie Ausreißerwerte berücksichtigt. Minimal- und Maximalwert (Min bzw. Max), erstes und drittes Quartil (Q25 bzw. Q75), Median (Med) und arithmetischer Mittelwert (MW) sind als Tabelle beigefügt.

Die Unterschiede der bei den fünf Nachuntersuchungen (Zeitpunkt 1: eine Woche, Zeitpunkt 2: vier Wochen, Zeitpunkt 3: sechs Wochen, Zeitpunkt 4: 13 Wochen, Zeitpunkt 5: 26 Wochen nach der Behandlung) erhaltenen Werte zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0: vor der Behandlung) wurden Signifikanzanalysen durch den verbundenen Wilcoxon-Test unterzogen. Die ermittelten p-Werte sind ebenfalls tabellarisch beigefügt, statistisch signifikante Testergebnisse ($p < 0.05$) sind grün unterlegt.

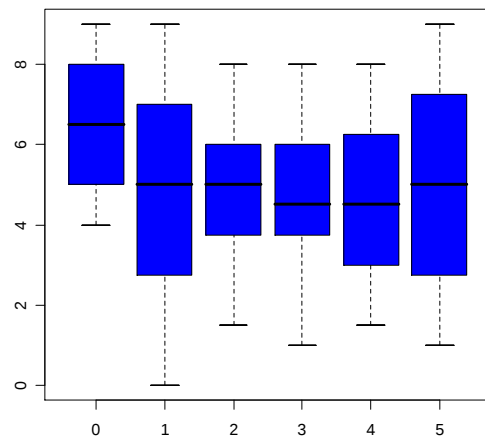
3.3.1.1 Visuelle Analogskala Schmerz



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	3.5	6	7	6.6	7.5	8	–
1	1	4.9	6.5	6.0	7.5	9.5	0.0189
2	2.5	5	6	5.8	7	8	<0.0001
3	2	5	6.5	5.9	7	8	0.0001
4	1	4	6.5	5.7	7.5	8.5	0.0036
5	0	3	6.5	5.6	7.5	10	0.0137

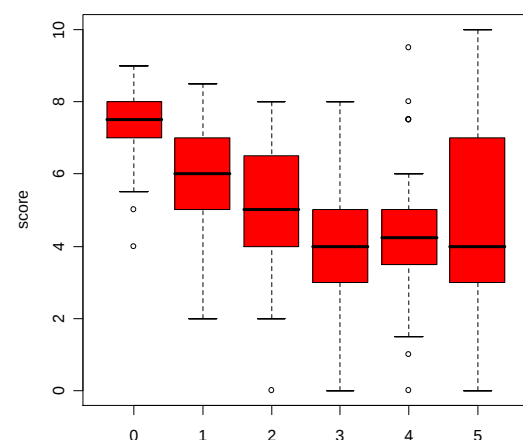
Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 2.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	4	5	6.5	6.4	8	9	–
1	0	2.8	5	5.0	7	9	0.0006
2	1.5	3.8	5	4.9	6	8	0.0004
3	1	3.9	4.5	4.68	6	8	0.0016
4	1.5	3	4.5	4.73	6.3	8	0.0021
5	1	2.8	5	5.0	7.3	9	0.0061

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zu den Zeitpunkten 3 und 4 (gleiche Werte), das niedrigste arithmetische Mittel zum Zeitpunkt 3.

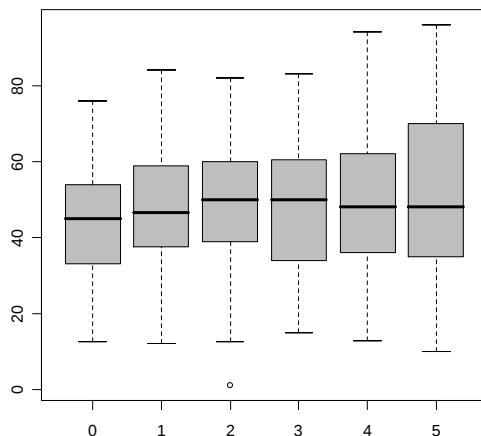


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	4	7	7.5	7.3	8	9	–
1	2	5	6	5.8	7	8.5	<0.0001
2	0	4	5	5.0	6.5	8	<0.0001
3	0	3	4	4.3	5	8	<0.0001
4	0	3.5	4.3	4.4	5	9.5	<0.0001
5	0	3	4	4.5	6.6	10	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zu den Zeitpunkten 3 und 5 (gleiche Werte), das niedrigste arithmetische Mittel zum Zeitpunkt 3.

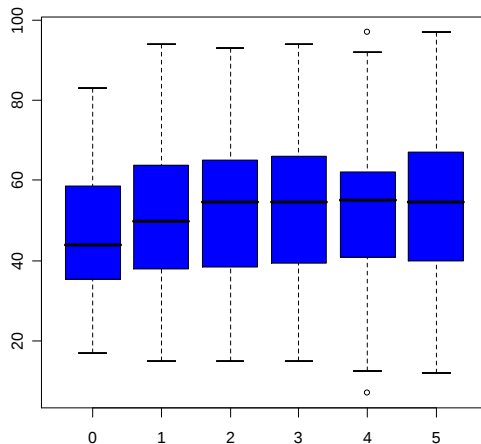
3.3.1.2 KOOS Gesamtscore



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	12.5	33	45	43.5	54	76	–
1	12	37.8	46.5	47.1	58.5	84	0.0201
2	1	39	50	49.1	60	82	0.0025
3	15	34	50	48.9	60.5	83	0.0002
4	13	36	48	50.8	62	94	0.0021
5	10	35	48	50.0	70	96	0.0485

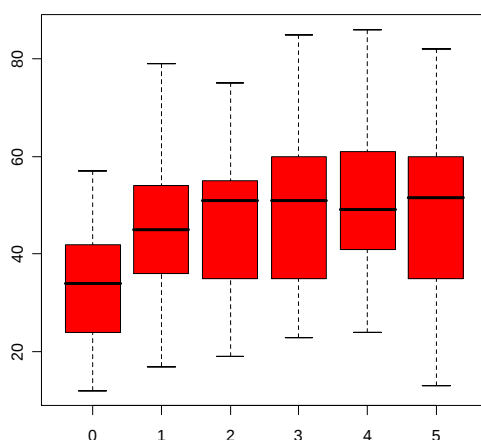
Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zu den Zeitpunkten 2 und 3 (gleiche Werte), das höchste arithmetische Mittel zum Zeitpunkt 4.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	17	35.5	44	45.9	58.5	83	–
1	15	39	50	51.8	63.1	94	0.0001
2	15	38.8	54.5	54.4	64.5	93	<0.0001
3	15	39.8	54.5	53.5	66	94	0.0032
4	7	41	55	52.6	62	97	0.0003
5	12	40.3	54.5	52.4	66.5	97	0.0148

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.

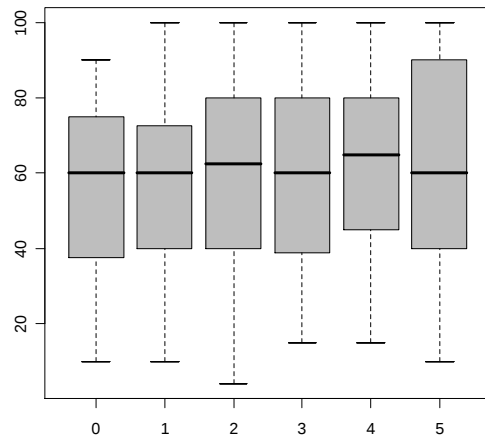


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	12	24.3	34	34.1	41.8	57	–
1	17	36	45	46.3	54	79	<0.0001
2	19	35.5	51	47.2	55	75	<0.0001
3	23	36.8	51	50.2	60	85	<0.0001
4	24	41	49	49.5	60.3	86	<0.0001
5	13	35.6	51.5	48.2	60	82	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

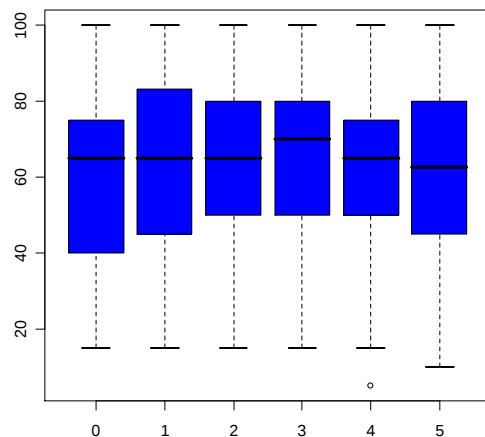
3.3.1.3 Symptome (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	10	37.5	60	54.7	75	90	–
1	10	40	60	56.9	71.25	100	0.3370
2	4	40	62.5	58.3	80	100	0.0351
3	15	38.8	60	58.9	80	100	0.0124
4	15	45	65	62.5	80	100	0.0010
5	10	40	60	60.5	90	100	0.0384

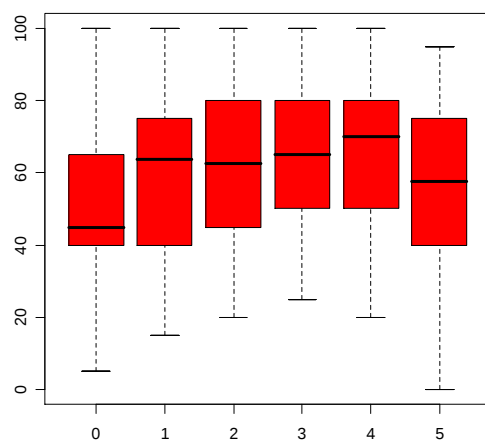
Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 bis 5 sind die Werte statistisch signifikant höher. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	15	40	65	59.5	75	100	–
1	15	47.5	65	61.5	82	100	0.3395
2	15	50	65	62.4	80	100	0.1302
3	15	50	70	63.3	80	100	0.0683
4	5	50	65	62.2	75	100	0.1057
5	10	46.25	62.5	62.1	80	100	0.2415

Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, sein Medianwert nur zum Zeitpunkt 3. Statistisch signifikante Unterschiede treten nicht auf.

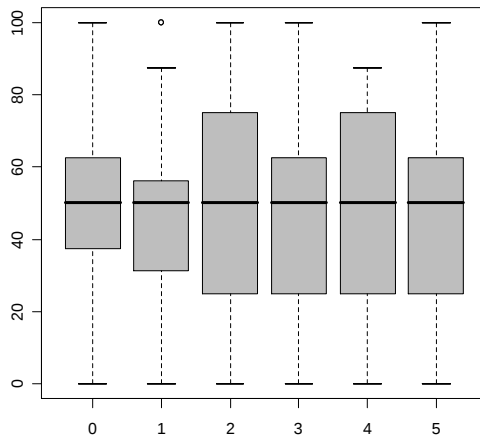


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	5	40	45	51.0	65	100	–
1	15	41.3	63	59.9	75	100	0.0019
2	20	45	62.5	61.7	78.8	100	<0.0001
3	25	50	65	64.3	78.8	100	<0.0001
4	20	50	70	64.4	80	100	<0.0001
5	0	41.3	57.5	57.1	75	95	0.0421

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.

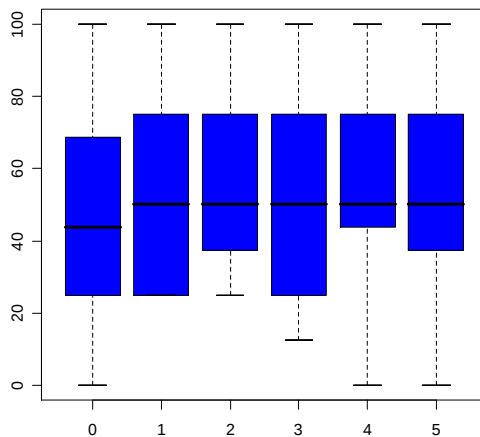
3.3.1.4 Steifigkeit (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	37.5	50	47.9	62.5	100	–
1	0	34.4	50	47.8	53.1	100	0.8947
2	0	25	50	49.1	75	100	0.7881
3	0	25	50	48.7	62.5	100	0.6417
4	0	25	50	48.5	75	87.5	0.8590
5	0	25	50	47.3	62.5	100	0.9775

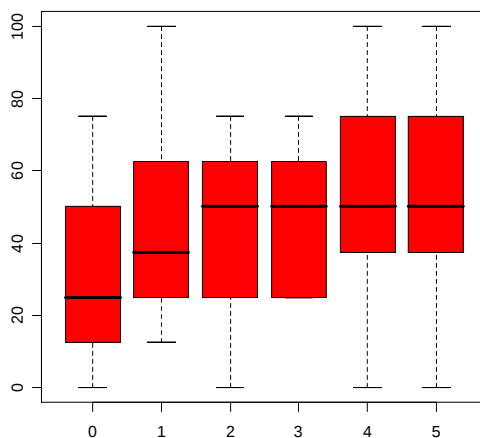
Die Scorewerte entwickeln sich nicht in eine bestimmte Richtung, die Medianwerte sind zu allen Zeitpunkten gleich. Statistisch signifikante Unterschiede treten nicht auf.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	25	43.8	47.81	65.6	100	–
1	25	25	50	52.2	75	100	0.1239
2	25	37.5	50	55.6	75	100	0.0149
3	12.5	25	50	54.9	75	100	0.0537
4	0	43.8	50	55.8	75	100	0.0178
5	0	37.5	50	55.3	75	100	0.0276

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2, 4 und 5 statistisch signifikant. Die Medianwerte zu den Zeitpunkten 1 bis 5 sind gleich, seinen höchsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.

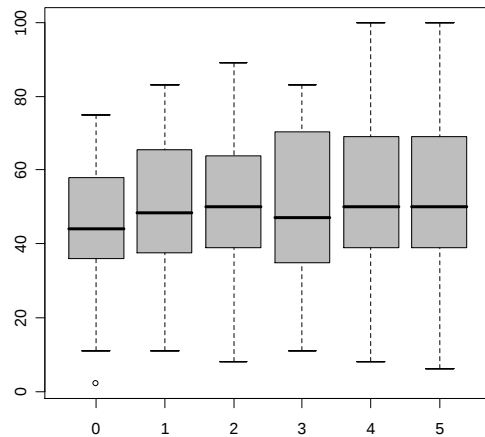


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	12.5	25	29.3	50	75	–
1	12.5	25	37.5	45.4	59.4	100	<0.0001
2	0	25	50	45.4	62.5	75	<0.0001
3	25	25	50	48.7	62.5	75	<0.0001
4	0	37.5	50	49.0	71.9	100	<0.0001
5	0	37.5	50	49.6	71.9	100	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Die Medianwerte zu den Zeitpunkten 2 bis 5 sind gleich, seinen höchsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

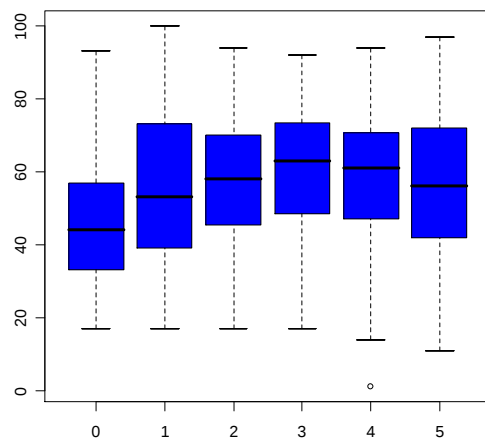
3.3.1.5 Schmerz (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	2	36	44	44.9	58	75	–
1	11	38.3	48.5	49.8	64.8	83	0.0315
2	8	39	50	50.8	64	89	0.0156
3	11	35	47	50.9	70.5	83	0.0023
4	8	39	50	53.0	69	100	0.0088
5	6	39	50	51.4	69	100	0.1610

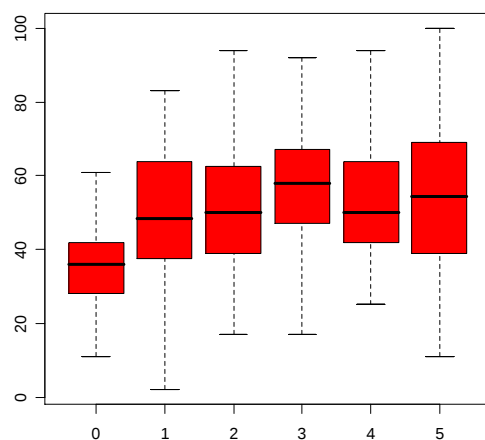
Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 1 bis 4 statistisch signifikant. Die Medianwerte zu den Zeitpunkten 2, 4 und 5 sind gleich, seinen höchsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	17	33	44	45.1	57	93	–
1	17	39	53	54.7	72	100	<0.0001
2	17	46.3	58	58.5	69.5	94	<0.0001
3	17	48.5	63	58.5	73.5	92	<0.0001
4	1	47	61	56.7	70.5	94	<0.0001
5	11	42	56	56.5	72	97	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

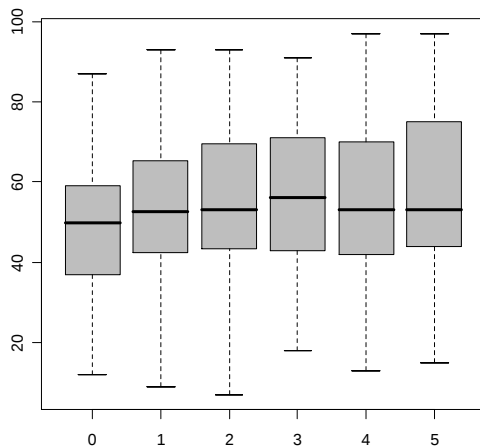


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	11	28	36	35.1	42	61	–
1	2	37.9	48.5	49.6	63.3	83	<0.0001
2	17	39	50	52.0	62.1	94	<0.0001
3	17	47	58	54.7	66.3	92	<0.0001
4	25	42	50	53.0	64	94	<0.0001
5	11	39	54.5	53.6	68.5	100	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

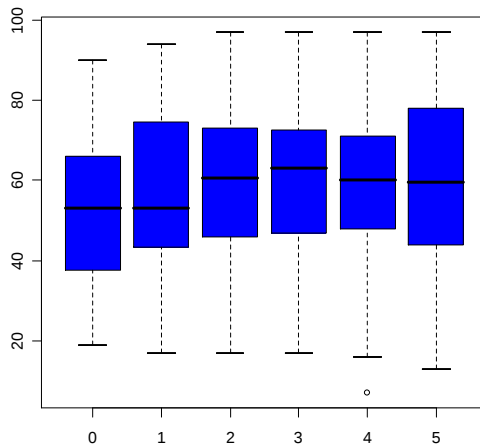
3.3.1.6 Aktivität des täglichen Lebens (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	12	37	50	48.9	59	87	–
1	9	42.8	52.5	52.9	63.9	93	0.1141
2	7	42.8	53	55.7	69.3	93	0.0076
3	18	43	56	55.8	71	91	0.0030
4	13	42.5	53	56.0	69.5	97	0.0319
5	15	44	53	56.5	75	97	0.0218

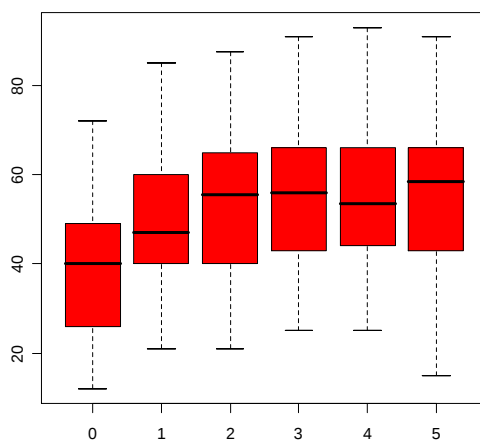
Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 bis 5 statistisch signifikant. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	19	37.8	53	51.8	66	90	–
1	17	43.8	53	58.3	74.3	94	0.0004
2	17	46	60.5	60.8	72.5	97	<0.0001
3	17	46	63	60.4	72.3	97	0.0048
4	7	48	60	59.8	71	97	0.0012
5	13	44	59.5	59.3	77	97	0.0236

Die Scorewerte sind bei den Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

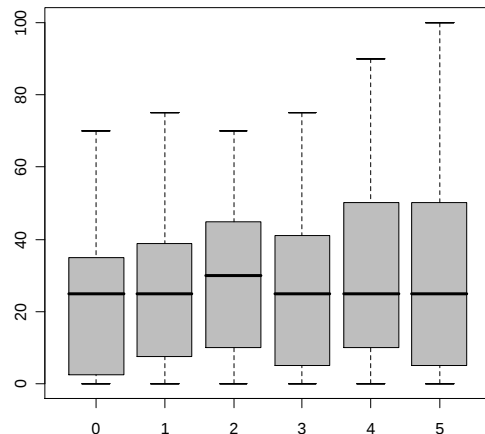


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	12	26	40	38.8	49	72	–
1	21	40.3	47	51.2	59.8	85	<0.0001
2	21	40	55.5	50.3	64.5	87.5	<0.0001
3	25	43.3	56	54.7	66	91	<0.0001
4	25	44	53.5	55.7	65.8	93	<0.0001
5	15	43	58.5	54.9	65.8	91	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

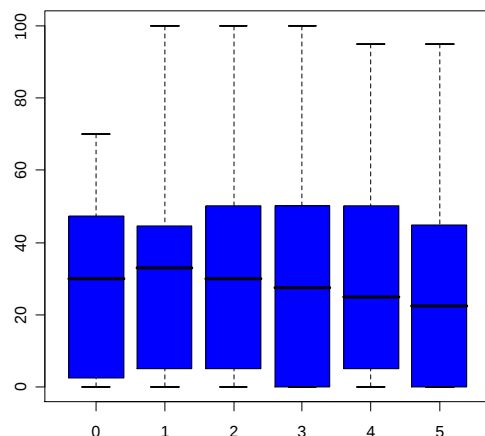
3.3.1.7 Sport und Freizeit (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	2.5	25	21.5	35	70	–
1	0	8.9	25	25.9	38.1	75	0.0322
2	0	10	30	29.0	45	70	0.0039
3	0	5	25	27.1	41	75	0.0236
4	0	10	25	30.9	50	90	0.0116
5	0	5	25	27.6	50	100	0.1461

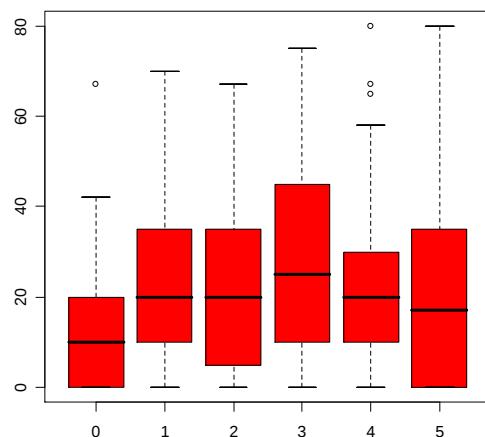
Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 1 bis 4 sind die Werte statistisch signifikant höher. Seinen höchsten Medianwert (der sich als einziger vom Ausgangswert unterscheidet) erreicht der Score zum Zeitpunkt 2.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	2.5	30	28.7	47.5	70	–
1	0	5	33	31.8	44.5	100	0.1677
2	0	5	30	32.6	50	100	0.1102
3	0	0	27.5	30.2	50	100	0.3237
4	0	5.3	25	29.3	48.8	95	0.0778
5	0	0	22.5	28.0	45	95	0.4178

Der Score erreicht zum Zeitpunkt 1 seinen höchsten Medianwert, zu den Zeitpunkten 3 bis 5 sind die Medianwerte niedriger als der Ausgangswert. Bei keiner Messung unterscheiden sich die Scorewerte statistisch signifikant vom Ausgangswert.

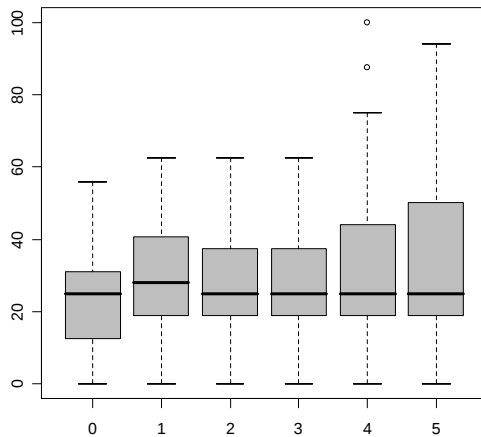


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	10	13.5	20	67	–
1	0	10	20	23.3	35	70	0.0039
2	0	7.5	20	23.3	35	67	0.0005
3	0	10	25	27.0	43.8	75	0.0002
4	0	10	20	23.3	30	80	0.0038
5	0	0	17	20.6	33.8	80	0.0022

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

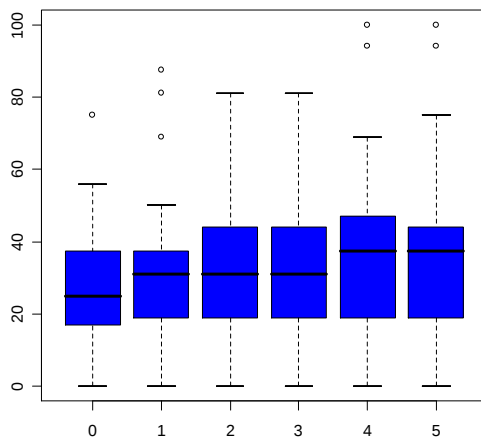
3.3.1.8 Lebensqualität (KOOS)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	12.5	25	23.8	31	56	–
1	0	19	28	29.2	39.1	62.5	0.0176
2	0	19	25	28.5	37.5	62.5	0.0267
3	0	19	25	29.1	37.5	62.5	0.0058
4	0	19	25	31.0	44	100	0.0188
5	0	19	25	32.5	50	94	0.0071

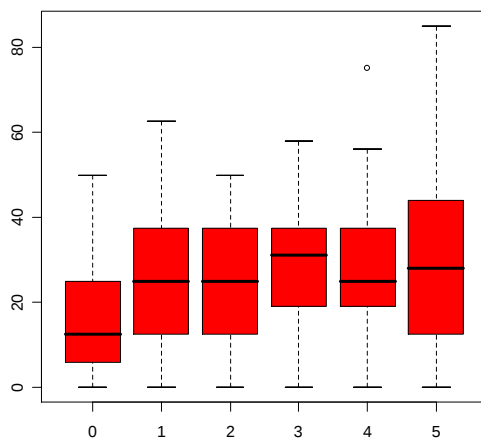
Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert (der sich als einziger vom Ausgangswert unterscheidet) erreicht der Score zum Zeitpunkt 1.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	17.4	25	26.4	37.5	75	–
1	0	19	31	29.7	37.5	87.5	0.0721
2	0	19	31	32.3	44	81	0.0014
3	0	19	31	31.6	44	81	0.0228
4	0	19	37.5	35.1	47	100	0.0001
5	0	20.5	37.5	33.7	44	100	0.0006

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 bis 5 statistisch signifikant. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zu den Zeitpunkten 4 und 5 (gleiche Werte), das höchste arithmetische Mittel zum Zeitpunkt 4.



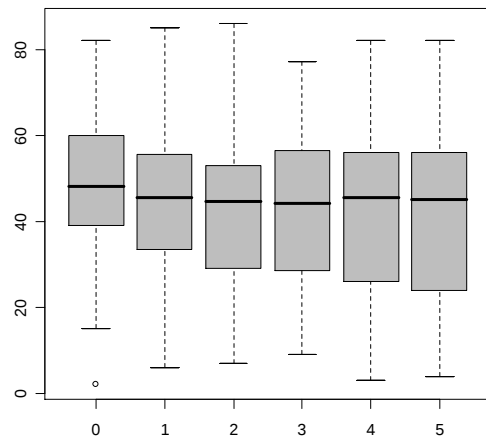
BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	6	12.5	16.4	25	50	–
1	0	12.5	25	24.9	35.9	62.5	<0.0001
2	0	12.5	25	24.3	35.9	50	0.0003
3	0	20.5	31	29.0	37.5	58	<0.0001
4	0	19	25	27.9	37.5	75	<0.0001
5	0	14.1	28	29.0	42.4	85	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant höher als zu Anfang. Seinen höchsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

3.3.1.9 WOMAC Gesamtscore

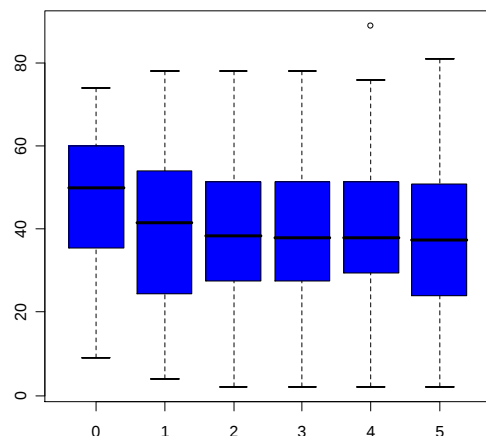
Kontrolle



Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	2	39	48	48.1	60	82	–
1	6	34.3	45.5	45.1	55.3	85	0.1330
2	7	29.5	44.5	42.5	52	86	0.0255
3	9	28.5	44	42.9	56.5	77	0.0131
4	3	27	45.5	41.9	56	82	0.0491
5	4	24	45	42.2	56	82	0.1234

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 bis 4 statistisch signifikant. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

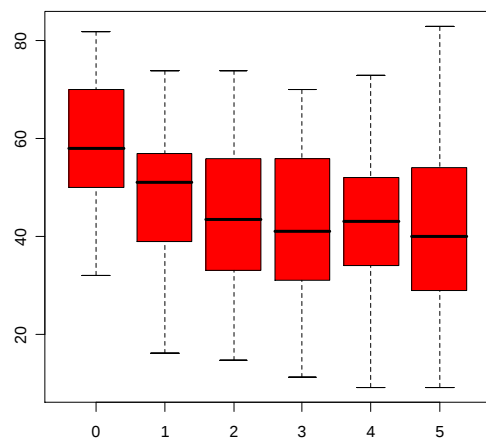
BE1



Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	9	35.5	50	47.5	60	74	–
1	4	24.8	41.5	40.0	54	78	<0.0001
2	2	28.8	38.5	37.4	50.25	78	<0.0001
3	2	27.5	38	38.1	51.5	78	0.0011
4	2	29.5	38	39.5	51.5	89	<0.0001
5	2	24.3	37.5	39.2	50.5	81	0.0029

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

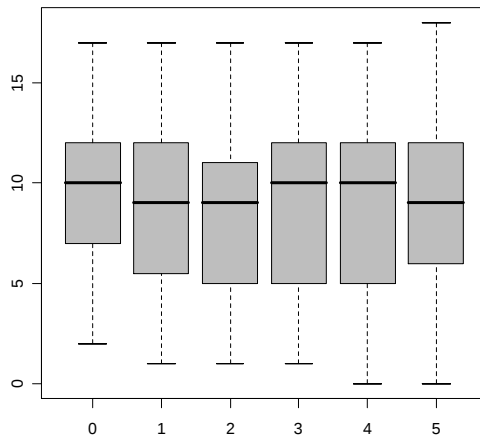
BE2



Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	32	50	58	59.2	70	82	–
1	16	39.3	51	46.8	56.8	74	<0.0001
2	14.5	33.8	43.5	45.9	55.8	74	<0.0001
3	11	31.3	41	42.7	56	70	<0.0001
4	9	34	43	42.9	52	73	<0.0001
5	9	29.5	40	43.1	54	83	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

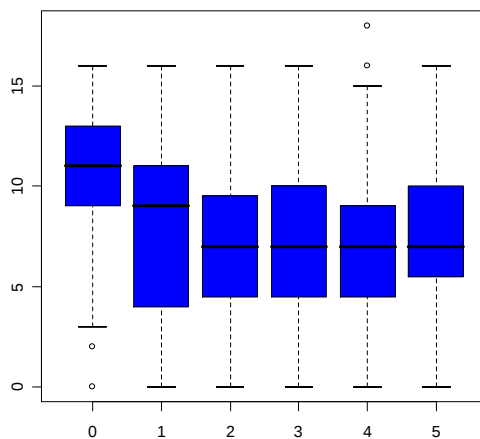
3.3.1.10 Schmerz (WOMAC)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	2	7	10	9.8	12	17	–
1	1	5.8	9	8.8	12	17	0.1269
2	1	5	9	8.34	11	17	0.0083
3	1	5	10	8.7	12	17	0.0102
4	0	5	10	8.32	12	17	0.0137
5	0	6	9	9.1	12	18	0.2092

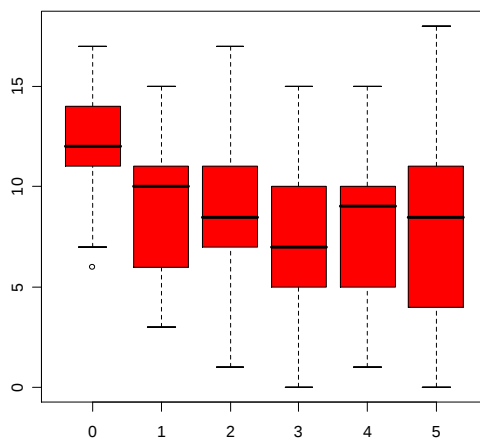
Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, die Medianwerte zu den Zeitpunkten 1, 2 und 5 (dort gleiche Werte). Zu den Zeitpunkten 2 bis 4 sind die Werte statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	9	11	10.4	13	16	–
1	0	4	9	7.9	11	16	<0.0001
2	0	4.75	7	7.1	9.25	16	<0.0001
3	0	4.5	7	7.5	10	16	<0.0001
4	0	4.5	7	7.6	9	18	<0.0001
5	0	5.5	7	7.9	10	16	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Zu den Zeitpunkten 2 bis 5 sind die Medianwerte minimal niedrig. Seinen niedrigsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 2.

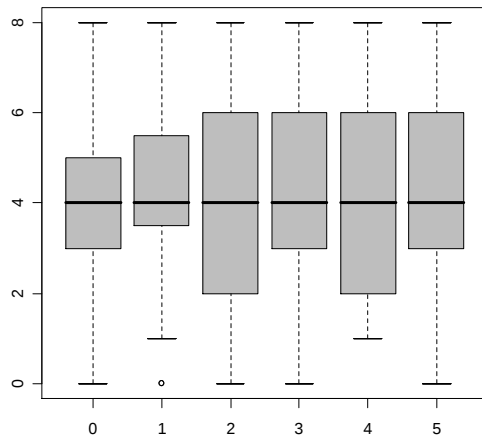


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	6	11	12	11.9	14	17	–
1	3	6.1	10	9.2	11	15	<0.0001
2	1	7	8.5	8.7	11	17	<0.0001
3	0	5	7	7.9	10	15	<0.0001
4	1	5	9	8.2	10	15	<0.0001
5	0	4.2	8.5	8.0	11	18	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

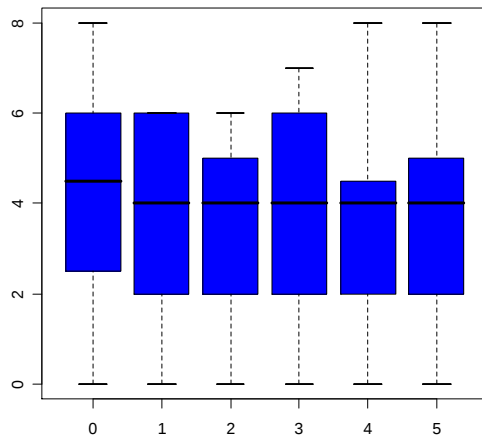
3.3.1.11 Steifheit (WOMAC)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	3	4	4.17	5	8	–
1	0	3.8	4	4.18	5.25	8	0.9512
2	0	2	4	4.02	6	8	0.6257
3	0	3	4	4.10	6	8	0.6417
4	1	2	4	4.12	6	8	0.8558
5	0	3	4	4.22	6	8	0.9775

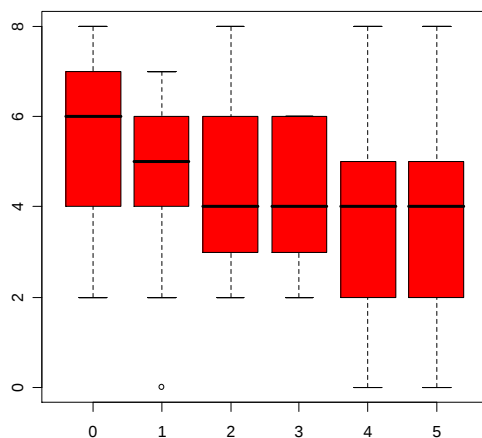
Die Scorewerte zeigen keine eindeutige Veränderung in eine bestimmte Richtung, die Medianwerte sind zu allen Zeitpunkten gleich. Keiner von ihnen unterscheidet sich statistisch signifikant vom Ausgangswert.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	2.75	4.5	4.18	6	8	–
1	0	2	4	3.83	6	6	0.1239
2	0	2	4	3.55	5	6	0.0149
3	0	2	4	3.61	6	7	0.0537
4	0	2	4	3.54	4.5	8	0.0178
5	0	2	4	3.58	5	8	0.0276

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2, 4 und 5 statistisch signifikant. Zu den Zeitpunkten 1 bis 5 sind die Medianwerte gleich, sein niedrigstes arithmetisches Mittel erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.

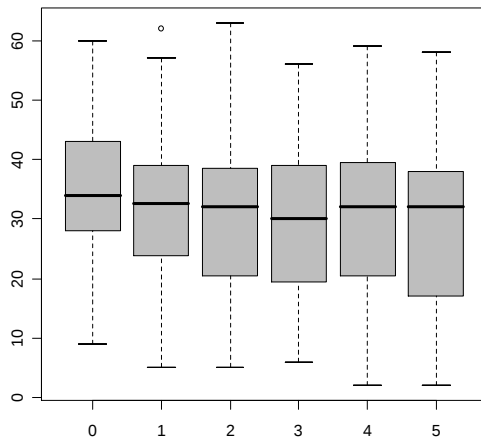


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	2	4	6	5.61	7	8	–
1	0	4	5	4.47	6	7	<0.0001
2	2	3	4	4.37	6	8	<0.0001
3	2	3	4	4.11	6	6	<0.0001
4	0	2.25	4	4.08	5	8	<0.0001
5	0	2.25	4	4.03	5	8	0.0003

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Zu den Zeitpunkten 2 bis 5 sind die Medianwerte minimal (gleiche Werte), seinen niedrigsten arithmetischen Mittelwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

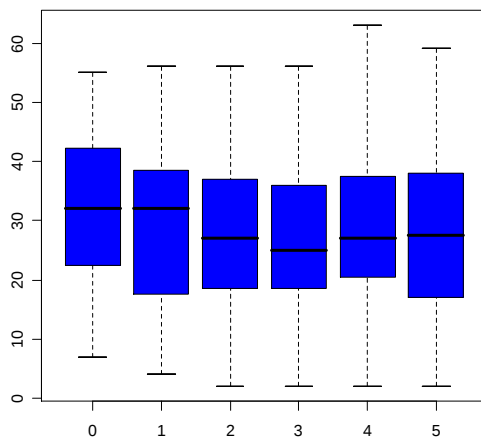
3.3.1.12 Funktion (WOMAC)



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	9	28	34	34.8	43	60	–
1	5	24.6	32.5	32.1	39	62	0.1107
2	5	20.8	32	30.1	38.3	63	0.0085
3	6	19.5	30	30.0	39	56	0.0025
4	2	20.8	32	30.0	39.3	59	0.0337
5	2	17	32	29.6	38	58	0.0274

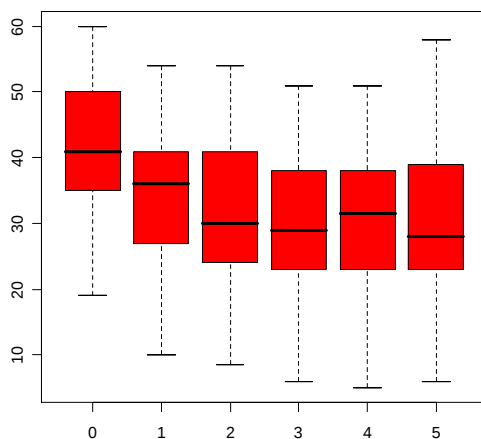
Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 bis 5 statistisch signifikant. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	7	22.5	32	32.8	42.3	55	–
1	4	17.8	32	28.3	38.3	56	0.0003
2	2	18.8	27	26.7	37	56	<0.0001
3	2	18.8	25	26.9	35.5	56	0.0046
4	2	20.5	27	28.4	37.5	63	0.0041
5	2	17	27.5	27.8	38	59	0.0242

Die Scorewerte sind bei den Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

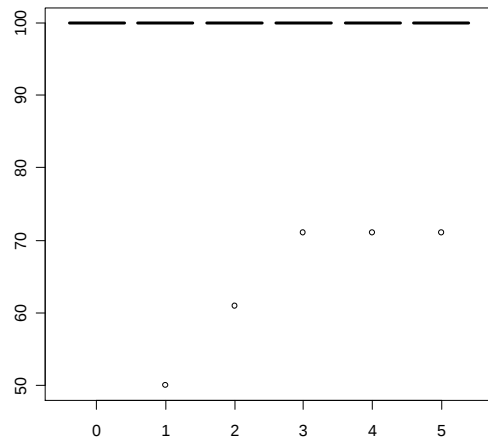


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	19	35	41	41.6	50	60	–
1	10	27.3	36	33.2	40.8	54	<0.0001
2	8.5	24.3	30	32.6	41	54	<0.0001
3	6	23	29	30.3	38	51	<0.0001
4	5	23.3	31.5	30.2	38	51	<0.0001
5	6	23.3	28	30.7	39	58	<0.0001

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

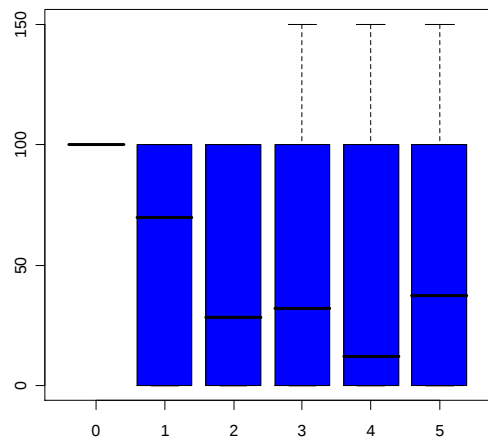
3.3.1.13 Medikation



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	100	100	100	100	100	100	–
1	50	100	100	96.2	100	100	1.0000
2	61	100	100	96.5	100	100	1.0000
3	71	100	100	97.6	100	100	1.0000
4	71	100	100	97.4	100	100	1.0000
5	71	100	100	97.4	100	100	1.0000

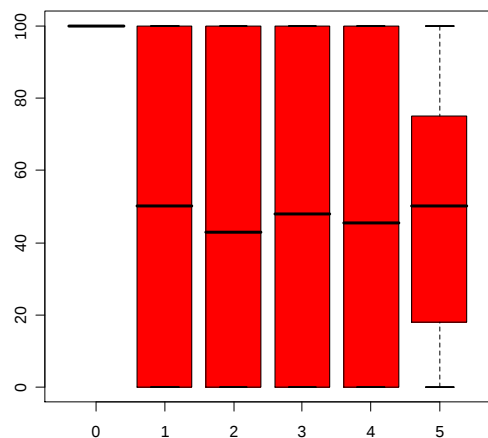
Der arithmetische Mittelwert des Scores sinkt minimal, der Medianwert bleibt während des gesamten Verlaufs konstant. Statistisch signifikante Veränderungen treten nicht auf.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	100	100	100	100	100	100	–
1	0	0	70	59.3	100	100	0.0078
2	0	0	28.5	40.0	92.5	100	0.0020
3	0	0	32	46.3	100	150	0.0020
4	0	0	12	45.2	100	150	0.0010
5	0	0	37.5	54.2	100	150	0.0010

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 4.

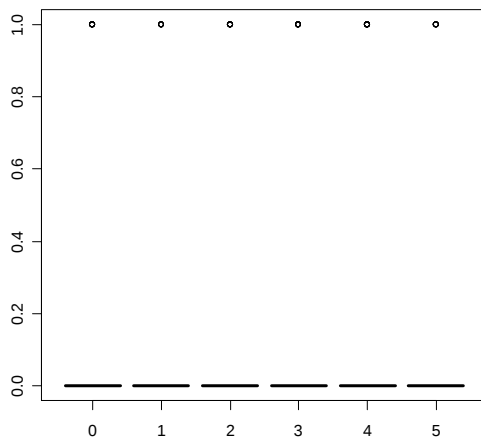


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	100	100	100	100	100	100	–
1	0	0	50	56.7	100	100	<0.0001
2	0	0	43	53.0	100	100	0.0002
3	0	0	48	43.0	100	100	0.0002
4	0	0	45.5	44.5	100	100	0.0025
5	0	21.8	50	49.8	73	100	0.0366

Die Scorewerte sind bei allen Nachuntersuchungen statistisch signifikant niedriger als zu Anfang. Seinen niedrigsten Medianwert erreicht der Score zum Zeitpunkt 2.

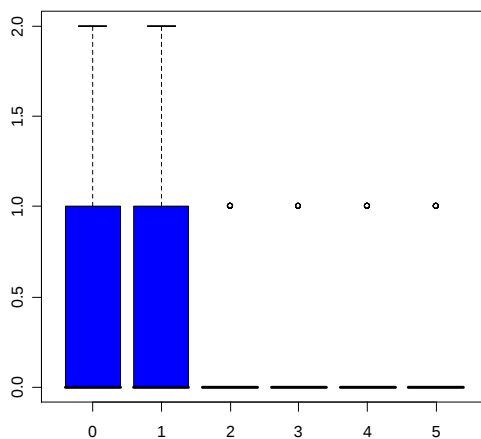
3.3.1.14 Erguß



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	0	0.17	0	1	—
1	0	0	0	0.13	0	1	1.0000
2	0	0	0	0.18	0	1	1.0000
3	0	0	0	0.17	0	1	1.0000
4	0	0	0	0.24	0	1	0.5078
5	0	0	0	0.14	0	1	1.0000

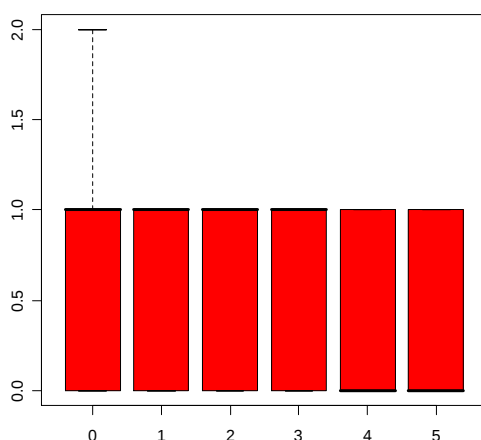
Die Scorewerte zeigen keine Veränderung in eine bestimmte Richtung, die Medianwerte sind bei allen Messungen gleich. Statistisch signifikante Unterschiede treten nicht auf.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	0	0.38	1	2	—
1	0	0	0	0.33	1	2	0.6250
2	0	0	0	0.23	0	1	0.0703
3	0	0	0	0.15	0	1	0.0078
4	0	0	0	0.23	0	1	0.3629
5	0	0	0	0.18	0	1	0.1685

Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, der Median bleibt konstant. Sein niedrigstes arithmetisches Mittel erreicht der Score zum Zeitpunkt 3; nur dieser Wert unterscheidet sich statistisch signifikant vom Ausgangswert.

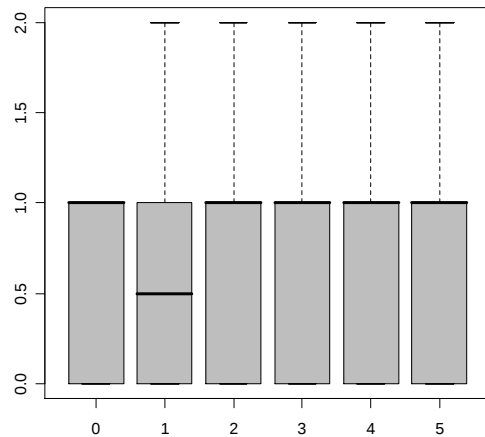


BE2

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	1	0.74	1	2	—
1	0	0	1	0.63	1	1	0.1250
2	0	0	1	0.53	1	1	0.0078
3	0	0	1	0.53	1	1	0.0215
4	0	0	0	0.42	1	1	0.0109
5	0	0	0	0.31	1	1	0.0007

Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, der Medianwert zu den Zeitpunkten 4 und 5. Zu den Zeitpunkten 2 bis 5 unterscheiden sich die Werte statistisch signifikant vom Ausgangswert. Sein niedrigstes arithmetisches Mittel erreicht der Score zum Zeitpunkt 5.

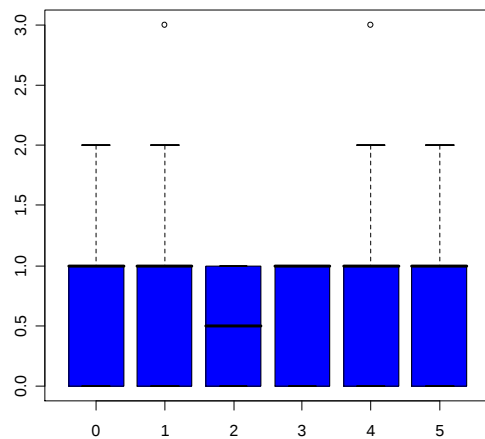
3.3.1.15 Weichteilschwellung



Kontrolle

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	1	0.54	1	1	–
1	0	0	0.5	0.55	1	2	1.0000
2	0	0	1	0.63	1	2	0.4531
3	0	0	1	0.70	1	2	0.1826
4	0	0	1	0.66	1	2	0.3018
5	0	0	1	0.73	1	2	0.2657

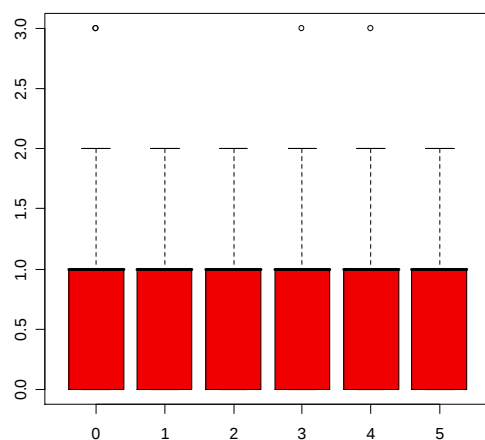
Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen höher als zu Anfang. Der zum Zeitpunkt 1 gemessene Medianwert ist der niedrigste, alle anderen sind gleich dem Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede treten nicht auf.



BE1

Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0	1	0.73	1	2	–
1	0	0	1	0.63	1	3	0.3984
2	0	0	0.5	0.50	1	1	0.0039
3	0	0	1	0.53	1	1	0.0078
4	0	0	1	0.62	1	3	0.2344
5	0	0	1	0.59	1	2	0.1460

Der arithmetische Mittelwert des Scores ist bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 und 3 statistisch signifikant. Sein niedrigstes arithmetisches Mittel (einzigen niedrigeren Median als zu Anfang) erreicht der Score zum Zeitpunkt 2.



BE2

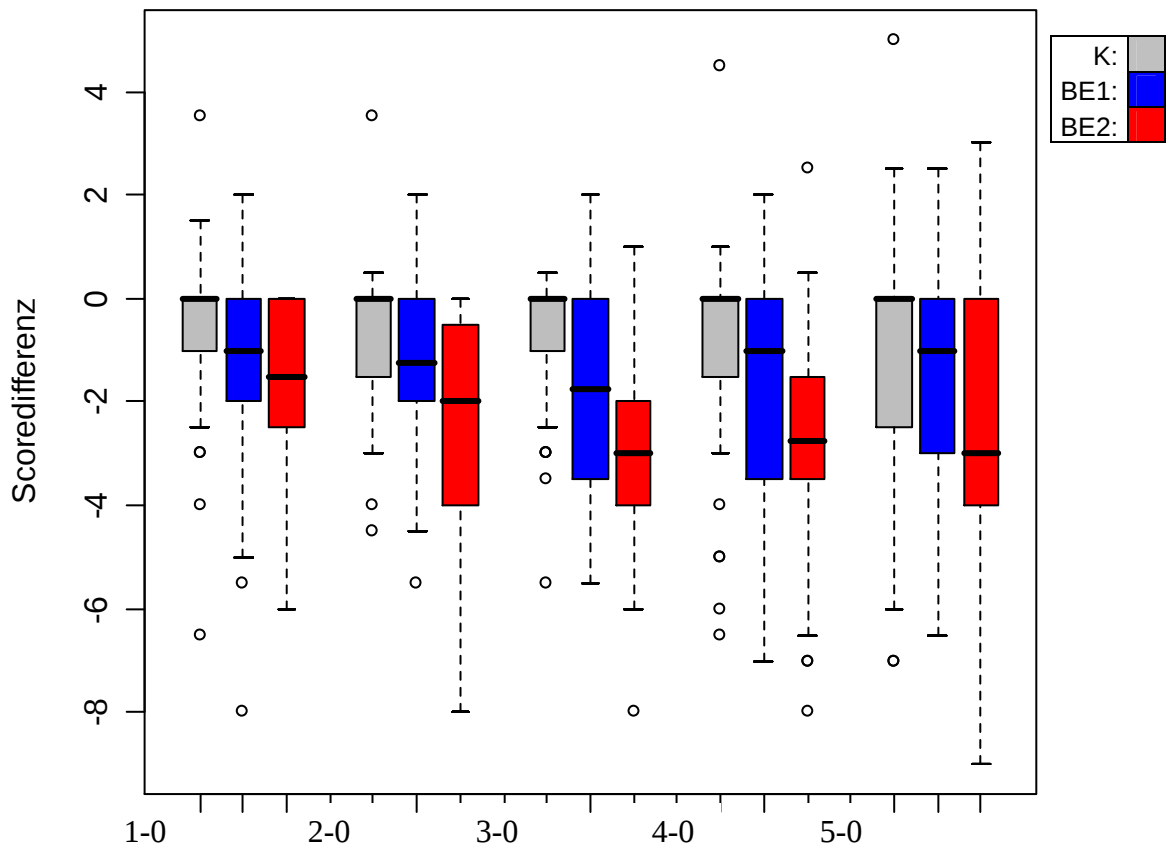
Zeit	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	p-Wert
0	0	0.25	1	1.00	1	3	–
1	0	0	1	0.84	1	2	0.0703
2	0	0	1	0.78	1	2	0.0156
3	0	0	1	0.76	1	3	0.0313
4	0	0	1	0.92	1	3	0.7290
5	0	0	1	0.83	1	2	0.5176

Der Medianwert des Scores bleibt konstant. Die arithmetischen Mittelwerte sind bei allen Nachuntersuchungen niedriger als zu Anfang, zu den Zeitpunkten 2 und 3 statistisch signifikant. Sein niedrigstes arithmetisches Mittel erreicht der Score zum Zeitpunkt 3.

3.3.2 Differenzengesamtvergleich

Hier werden die Ergebnisse der drei Gruppen zu jedem Beobachtungszeitpunkt miteinander verglichen. Die Differenzen zwischen den zu den Zeitpunkten 1 bis 5 gemessenen Werten und dem Ausgangswert (Zeitpunkt 0) sind für jeden Parameter in Boxplots (jeweils pro Gruppe und Zeitpunkt) dargestellt, wobei Median, erstes und drittes Quartil, der jeweilige Minimal- und Maximalwert und Ausreißerwerte berücksichtigt sind. Minimal- und Maximalwert (Min bzw. Max), erstes und drittes Quartil (Q25 bzw. Q75), Median (Med) und arithmetischer Mittelwert (MW) sowie die aus den Signifikanzanalysen erhaltenen p-Werte sind tabellarisch beigefügt, statistisch signifikante Testergebnisse ($p < 0.05$) sind grün unterlegt.

3.3.2.1 Schmerz (Visuelle Analogskala)

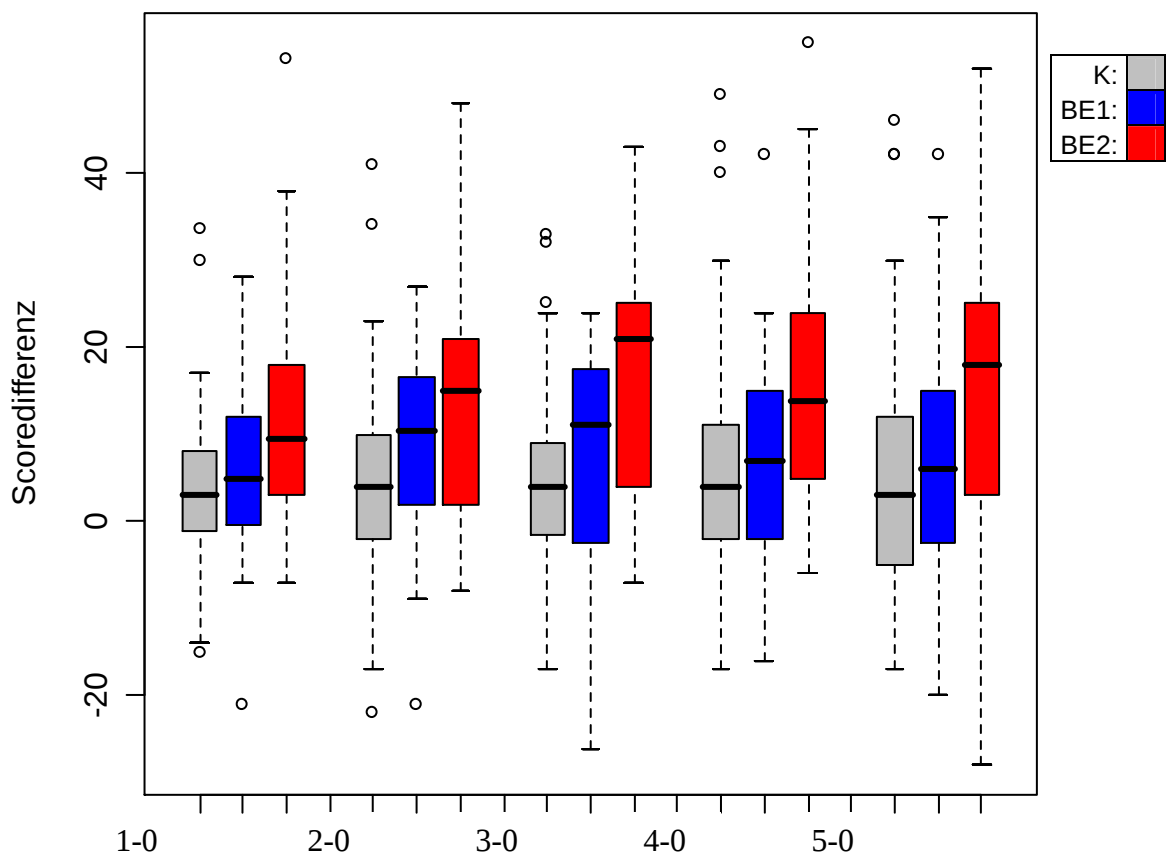


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-6.5	-1	0	-0.6	0	3.5	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-8	-2	-1	-1.4	0	2	0.0587	0.0007	0.3696
BE2 1-0	-6	-2.38	-1.5	-1.5	0	0			
K 2-0	-4.5	-1.5	0	-0.7	0	3.5	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-5.5	-2	-1.25	-1.5	0	2	0.0686	0.0001	0.0538
BE2 2-0	-8	-3.88	-2	-2.3	-0.5	0			
K 3-0	-5.5	-1	0	-0.8	0	0.5	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-5.5	-3.5	-1.75	-1.7	0	2	0.0129	<0.0001	0.0048
BE2 3-0	-8	-4	-3	-3.0	-2	3			
K 4-0	-6.5	-1.5	0	-0.9	0	4.5	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-7	-3.5	-1	-1.7	0	2	0.0732	0.0001	0.0316
BE2 4-0	-8	-3.5	-2.75	-2.9	-1.63	2.5			
K 5-0	-7	-2.38	0	-1.1	0	5	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-6.5	-3	-1	-1.4	0	2.5	0.3486	0.0147	0.0666
BE2 5-0	-9	-4	-3	-2.7	-0.25	3			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt eine stärkere Schmerzsenkung zu beobachten, diese ist zum Zeitpunkt 3 statistisch signifikant.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten eine statistisch signifikant stärkere Schmerzsenkung zu beobachten. Im Vergleich zur BE1-Gruppe ist insgesamt eine stärkere Schmerzsenkung zu beobachten, diese ist zu den Zeitpunkten 3 und 4 statistisch signifikant.

3.3.2.2 KOOS Gesamtscore

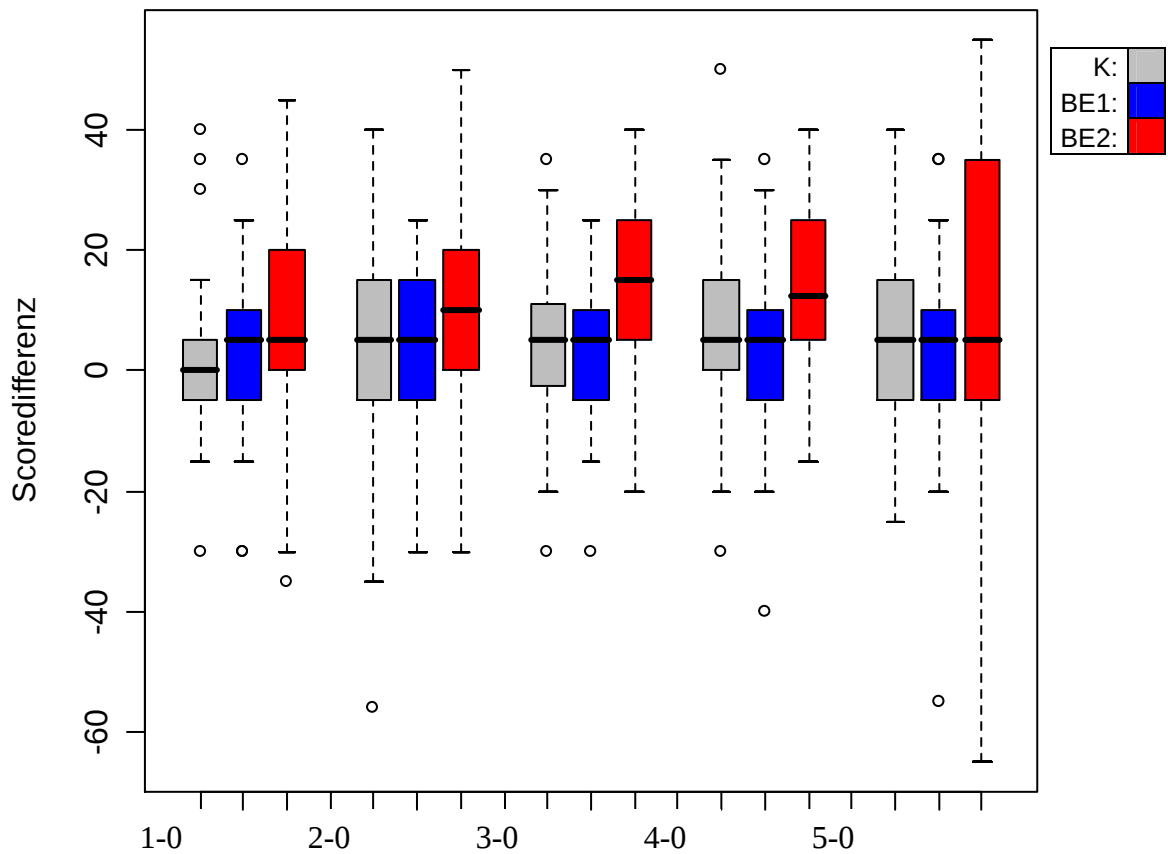


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-15	-1	3	3.6	8	33.5	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-21	-0.25	5	5.8	12	28	0.2069	0.0023	0.0465
BE2 1-0	-7	3	9.5	12.1	18	53			
K 2-0	-22	-2	4	5.6	10	41	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-21	2	10.5	8.5	16.25	27	0.1576	0.0092	0.1455
BE2 2-0	-8	2.75	15	13.1	20.75	48			
K 3-0	-17	-1.5	4	5.4	9	33	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-26	-2.25	11	7.5	17.25	24	0.2336	0.0008	0.0028
BE2 3-0	-7	4.5	21	16.1	24.75	43			
K 4-0	-17	-2	4	7.3	11	49	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-16	-2	7	7.4	15	42	0.5408	0.0069	0.0183
BE2 4-0	-6	5.25	13.75	15.4	24	55			
K 5-0	-17	-5	3	6.4	12	46	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-20	-2.13	6	6.8	14.75	42	0.6446	0.0197	0.0373
BE2 5-0	-28	3	18	15.3	24.75	52			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt ein Scoreanstieg zu beobachten. Statistisch signifikante Unterschiede treten zu keinem Zeitpunkt auf.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten ein statistisch signifikant stärkerer Scoreanstieg zu beobachten, im Vergleich mit der BE1-Gruppe zu den Zeitpunkten 1, 3, 4 und 5.

3.3.2.3 Symptome (KOOS)

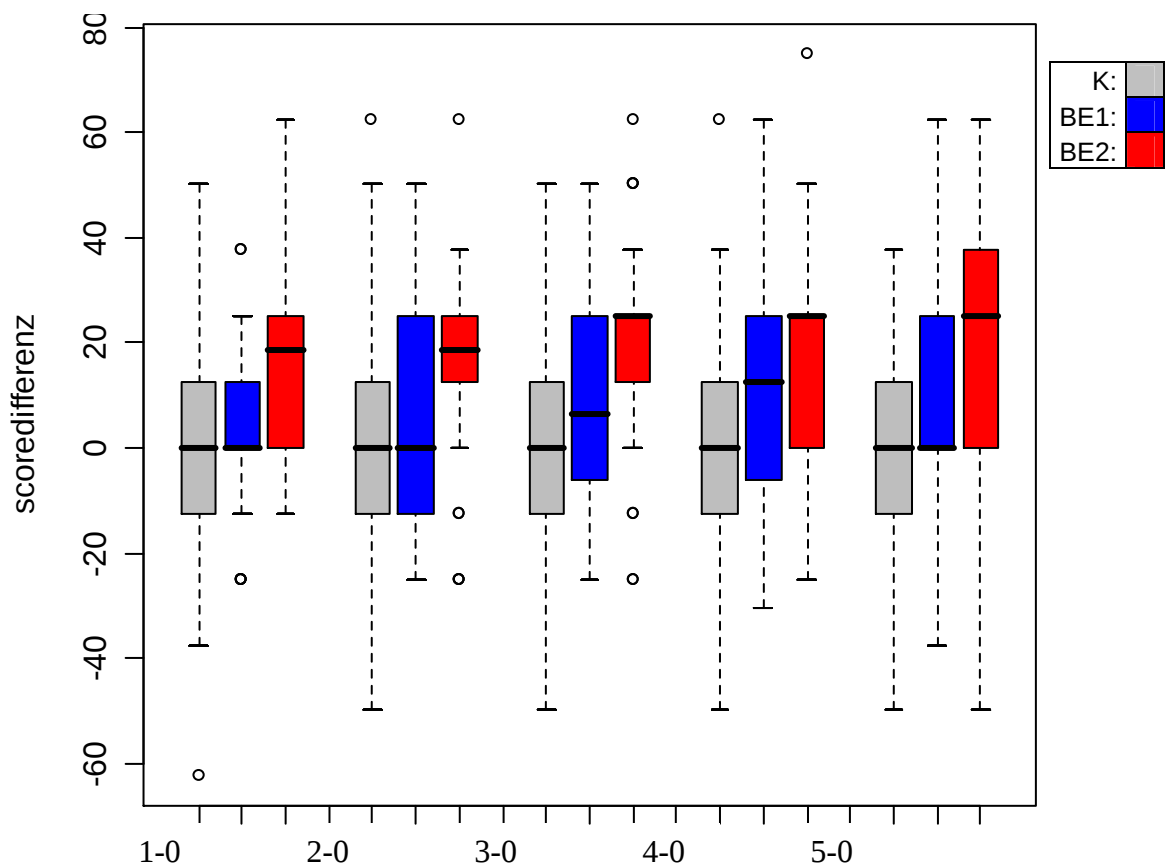


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-30	-5	0	2.6	5	40	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-30	-5	5	2.0	10	35	0.9201	0.0351	0.0575
BE2 1-0	-35	0	5	8.9	18.75	45			
K 2-0	-56	-5	5	3.6	15	40	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-30	-5	5	2.9	15	25	0.6892	0.0478	0.0172
BE2 2-0	-30	0	10	10.7	20	50			
K 3-0	-30	-2.5	5	4.8	11	35	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-30	-5	5	3.9	10	25	0.8453	0.0105	0.0042
BE2 3-0	-20	5	15	13.3	25	40			
K 4-0	-30	0	5	7.8	15	50	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-40	-5	5	3.2	10	35	0.1958	0.0858	0.0052
BE2 4-0	-15	5	12.5	13.5	25	40			
K 5-0	-25	-5	5	5.9	15	40	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-55	-5	5	2.4	10	35	0.4689	0.5065	0.2405
BE2 5-0	-65	-4.38	5	8.3	32.5	55			

Bei der BE1-Gruppe ist zu keinem Zeitpunkt eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante Veränderung des Scores zu beobachten.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ein insgesamt höherer Scoreanstieg zu beobachten, dieser ist zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 statistisch signifikant. Im Vergleich mit der BE1-Gruppe ist ebenfalls ein insgesamt höherer Scoreanstieg zu beobachten, dieser ist zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 statistisch signifikant.

3.3.2.4 Steifigkeit (KOOS)

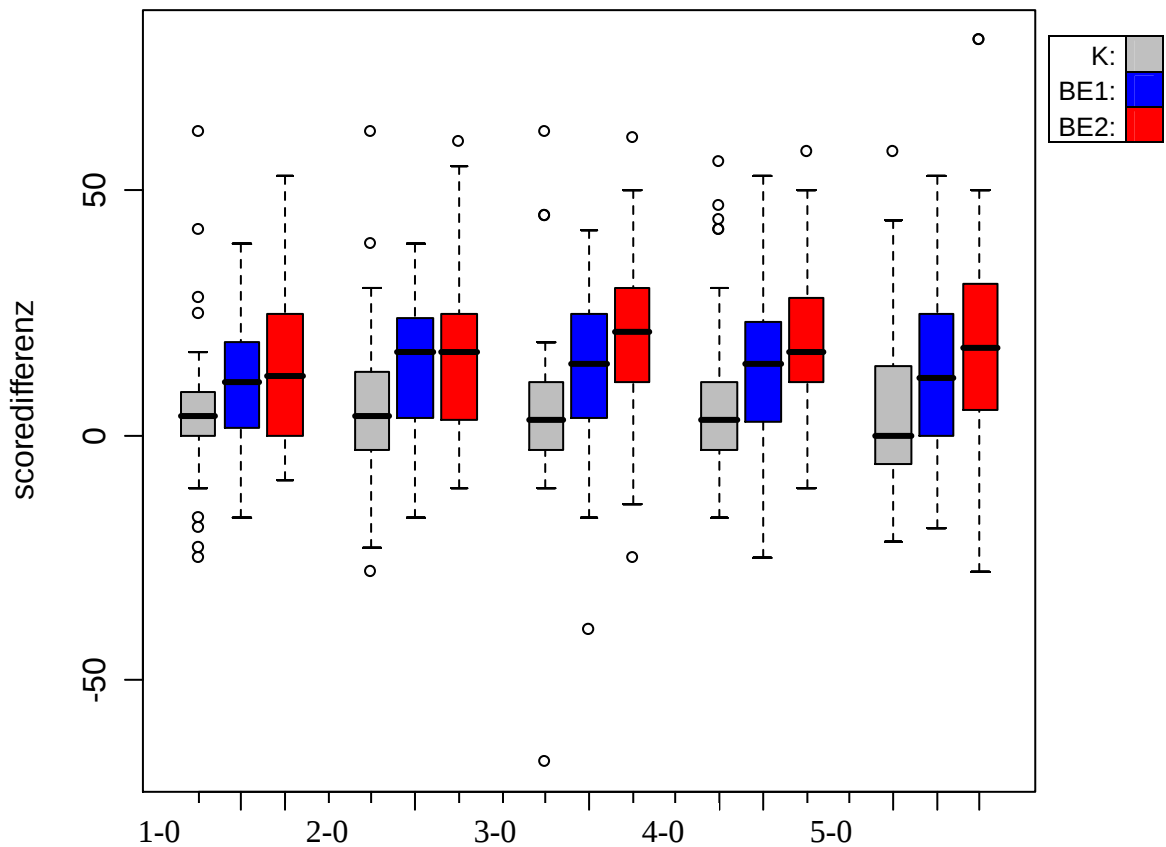


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-62.5	-12.5	0	-0.3	12.5	50	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-25	0	0	4.4	12.5	37.5	0.2859	0.0010	0.0056
BE2 1-0	-12.5	0	18.75	16.1	25	62.5			
K 2-0	-50	-12.5	0	1.2	12.5	62.5	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-25	-12.5	0	7.8	25	50	0.1809	0.0007	0.0579
BE2 2-0	-25	12.5	18.75	16.1	25	62.5			
K 3-0	-50	-12.5	0	0.9	12.5	50	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-25	-3.13	6.25	7.2	25	50	0.2267	0.0002	0.0063
BE2 3-0	-25	12.5	25	19.4	25	62.5			
K 4-0	-50	-12.5	0	0.6	12.5	62.5	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-30.5	-6.25	12.5	8.5	25	62.5	0.1514	0.0004	0.0227
BE2 4-0	-25	3.125	25	19.7	25	75			
K 5-0	-50	-12.5	0	-0.3	12.5	37.5	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-37.5	0	0	7.9	25	62.5	0.1432	0.0004	0.0158
BE2 5-0	-50	0	25	20.2	37.5	62.5			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell ein höherer Scoreanstieg zu beobachten. Statistisch signifikante Unterschiede treten zu keinem Zeitpunkt auf.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten ein statistisch signifikant höherer Scoreanstieg zu beobachten, im Vergleich mit der BE1-Gruppe zu den Zeitpunkten 1, 3, 4 und 5.

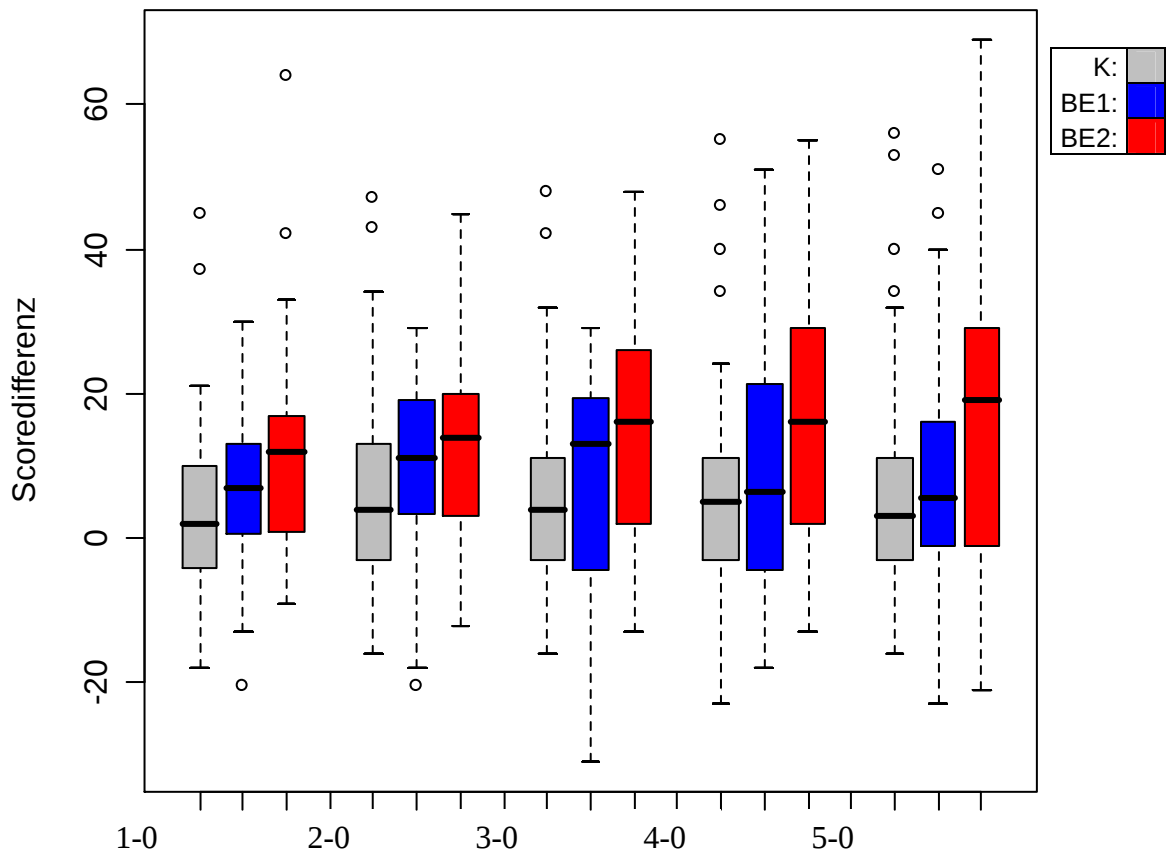
3.3.2.5 Schmerz (KOOS)



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-25	0	4	5.1	9	62	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-17	1.5	11	10.2	19	39	0.0476	0.0155	0.4413
BE2 1-0	-9	0.5	12	15.2	25	53			
K 2-0	-28	-3	4	5.9	13	62	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-17	4.25	17	13.8	23.5	39	0.0054	0.0033	0.6778
BE2 2-0	-11	4.25	17	17.2	25	60			
K 3-0	-67	-3	3	5.1	11	62	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-40	4.25	14.75	13.6	25	42	0.0064	<0.0001	0.1309
BE2 3-0	-25	11	21	19.9	29.5	61			
K 4-0	-17	-3	3	8.1	11	56	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-25	2.75	14.75	13.1	23	53	0.0338	0.0005	0.1846
BE2 4-0	-11	11	17	19.1	28	58			
K 5-0	-22	-6	0	6.2	14	58	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-19	0	11.75	12.6	25	53	0.0483	0.0095	0.1326
BE2 5-0	-28	5.25	18	19.3	30.25	81			

Sowohl bei der BE1- als auch bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanter höherer Scoreanstieg zu beobachten. Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur BE1-Gruppe insgesamt ein höherer Scoreanstieg zu beobachten, ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zu keinem Zeitpunkt.

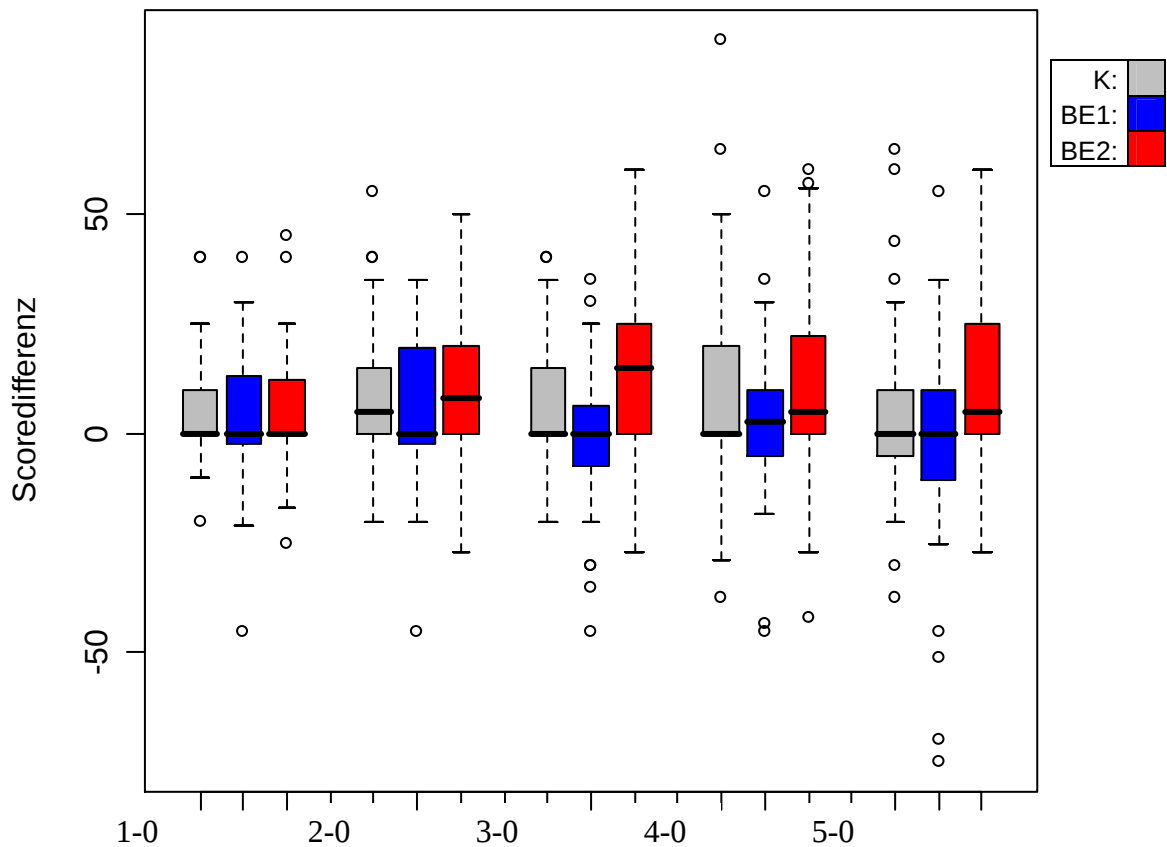
3.3.2.6 Aktivität des täglichen Lebens (KOOS)



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-18	-4	2	3.9	10	45	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-20.5	0.75	7	6.4	13	30	0.1495	0.0179	0.2284
BE2 1-0	-9	1	12	11.7	17	64			
K 2-0	-16	-3	4	6.7	13	47	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-20.5	4.25	11	8.9	19	29	0.1134	0.0398	0.5644
BE2 2-0	-12	3	14	12.6	20	45			
K 3-0	-16	-3	4	6.6	11	48	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-31	-4.25	13	8.3	19.25	29	0.2898	0.0083	0.0829
BE2 3-0	-13	2	16	15.5	26	48			
K 4-0	-23	-3	5	6.8	11	55	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-18	-4.5	6.5	8.8	21.25	51	0.4020	0.0074	0.0525
BE2 4-0	-13	2	16	16.7	29	55			
K 5-0	-16	-3	3	7.5	11	56	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-23	-0.75	5.5	7.8	15.75	51	0.6715	0.0372	0.0720
BE2 5-0	-21	-1	19	17.7	29	69			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt ein höherer Scoreanstieg zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu keinem Zeitpunkt. Bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höherer Scoreanstieg zu beobachten. Im Vergleich zur BE1-Gruppe ist insgesamt ein höherer Scoreanstieg zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen nicht.

3.3.2.7 Sport und Freizeit (KOOS)

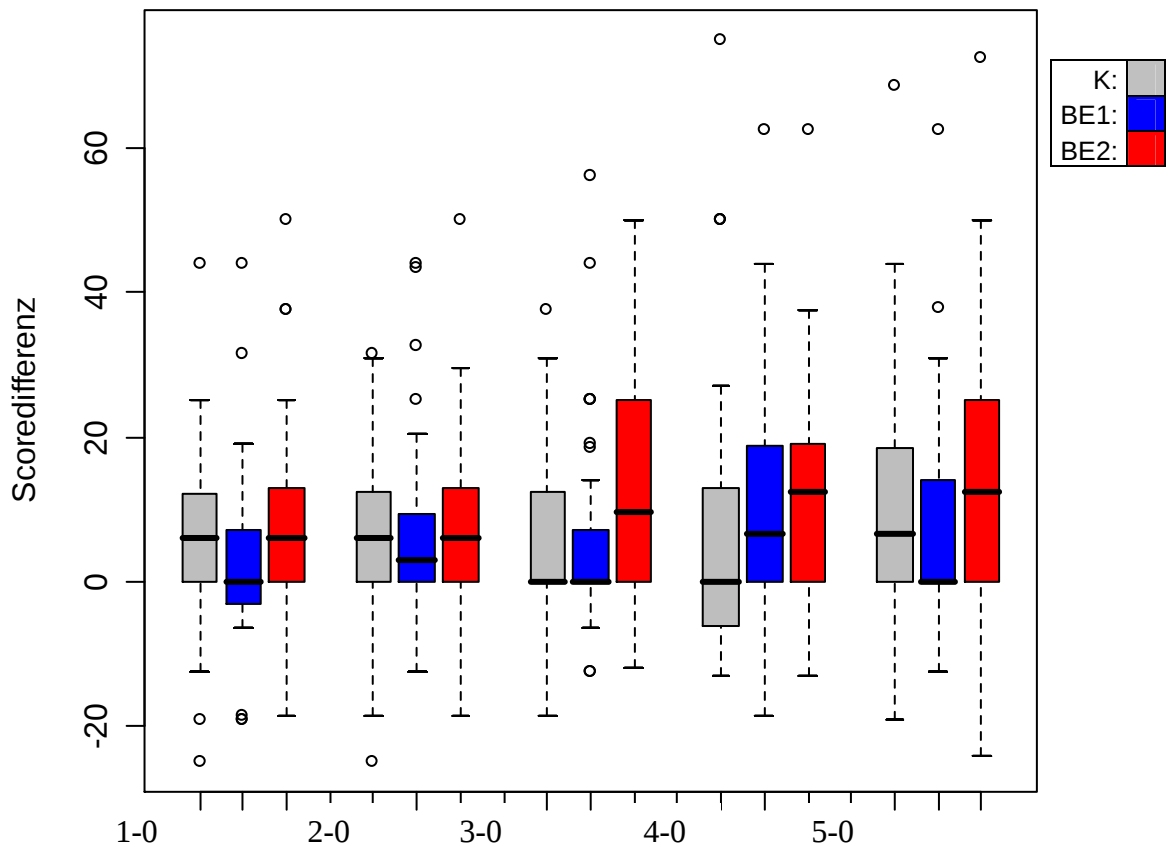


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-20	0	0	4.7	10	40	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-45	-1.25	0	3.1	12	40	0.8207	0.5190	0.4531
BE2 1-0	-25	0	0	6.6	12.5	45			
K 2-0	-20	0	5	7.5	15	55	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-45	-1.25	0	4.2	19.25	53	0.4490	0.3393	0.1560
BE2 2-0	-27	0	8	10.5	20	50			
K 3-0	-20	0	0	5.6	15	40	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-45	-7.5	0	-0.8	6.5	35	0.1524	0.0328	0.0016
BE2 3-0	-27	0	15	14.6	25	60			
K 4-0	-37.5	0	0	9.4	20	90	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-45	-4.75	2.5	3.8	10	55	0.5877	0.4196	0.1503
BE2 4-0	-42	0	5	11.1	22.5	60			
K 5-0	-37.5	-5	0	5.3	10	65	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-75	-8.25	0	-1.3	10	55	0.3896	0.1526	0.0468
BE2 5-0	-27	0	5	10.7	25	60			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt ein niedrigerer Scoreanstieg bemerkbar, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu keinem Zeitpunkt.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ein insgesamt höherer Scoreanstieg zu beobachten, dieser ist zum Zeitpunkt 3 statistisch signifikant. Im Vergleich zur BE1-Gruppe ist ebenfalls ein insgesamt höherer Scoreanstieg zu beobachten, dieser ist zu den Zeitpunkten 3 und 5 statistisch signifikant.

3.3.2.8 Lebensqualität (KOOS)

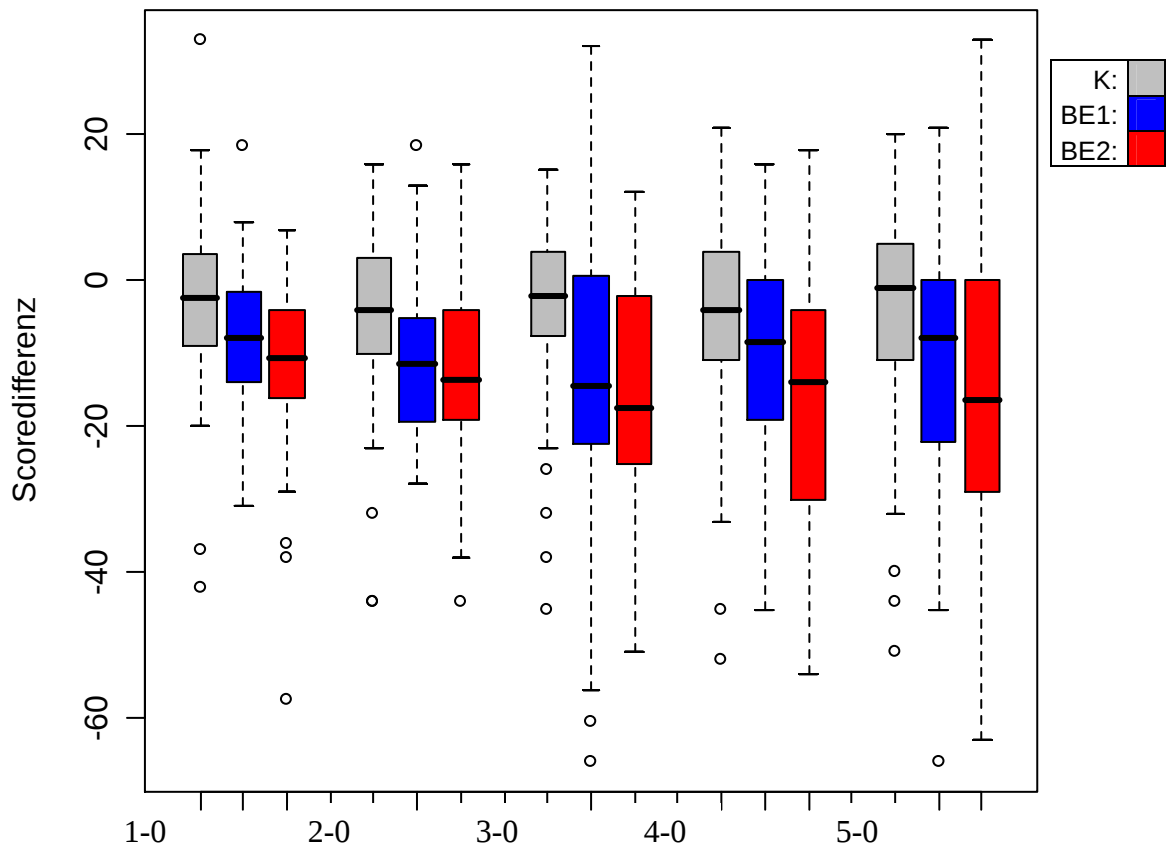


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-25	0	6	4.7	12	44	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-19	-1.5	0	3.7	6.875	44	0.5373	0.3359	0.1161
BE2 1-0	-18.5	0	6	8.5	12.88	50			
K 2-0	-25	0	6	4.7	12.5	31.5	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-12.5	0	3	6.3	8	44	0.3930	0.2571	0.3645
BE2 2-0	-18.5	0	6	7.9	13	50			
K 3-0	-18.5	0	0	5.0	12.5	37.5	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-12.5	0	0	5.7	6.875	56	0.9924	0.0181	0.0188
BE2 3-0	-12	0	9.775	12.7	25	50			
K 4-0	-13	-6	0	8.1	13	75	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-18.5	0	6.5	9.0	18.75	62.5	0.4721	0.0833	0.3305
BE2 4-0	-13	0	12.5	11.6	19	62.5			
K 5-0	-19	0	6.5	8.4	18.5	68.5	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-12.5	0	0	7.4	13.75	62.5	0.8760	0.2430	0.1808
BE2 5-0	-24	0	12.5	12.6	23.5	72.5			

Bei der BE1-Gruppe ist zu keinem Zeitpunkt eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante Veränderung des Scores zu beobachten.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur BE1-Gruppe ein insgesamt höherer Scoreanstieg zu beobachten, dieser ist jeweils zum Zeitpunkt 3 statistisch signifikant.

3.3.2.9 WOMAC Gesamtscore

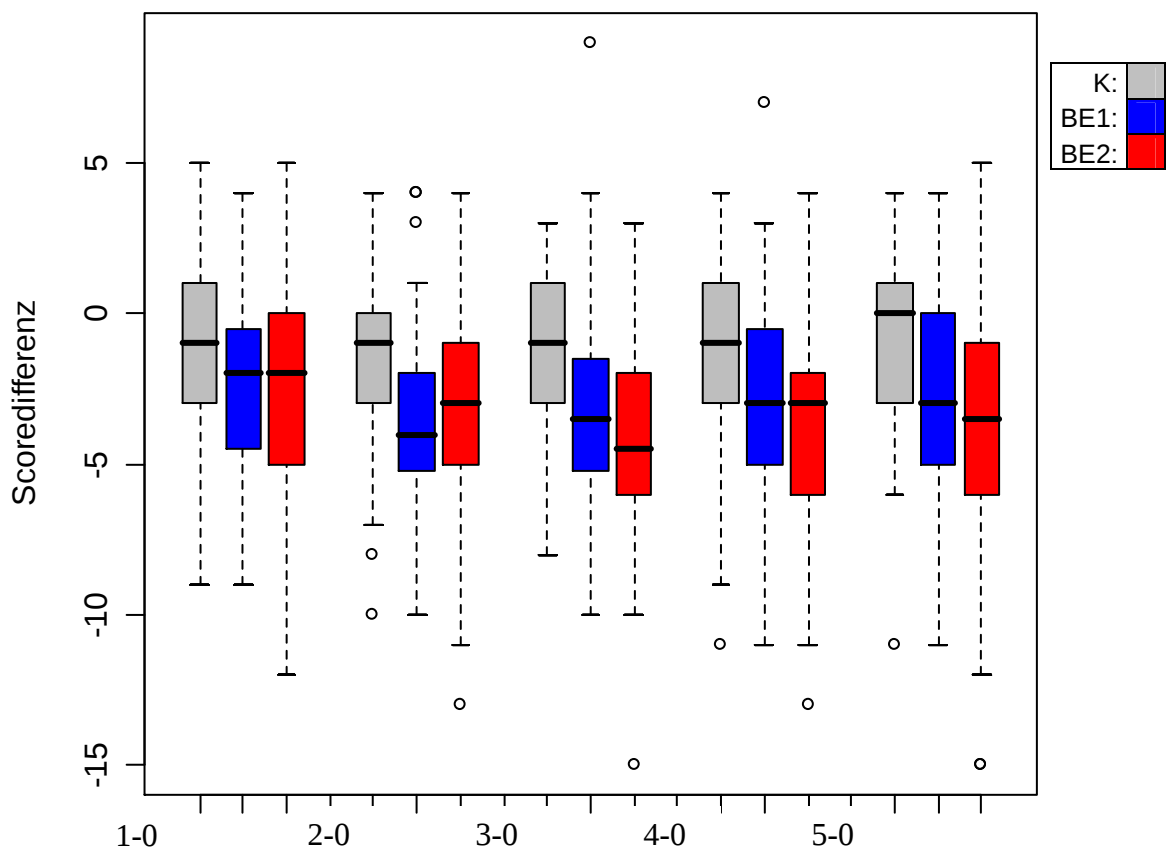


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-42	-9	-2.5	-2.9	3.5	33	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-31	-13.5	-8	-7.5	-1.75	18.5	0.0389	0.0047	0.3368
BE2 1-0	-57.5	-15.5	-10.5	-11.4	-4	7			
K 2-0	-44	-10	-4	-5.4	3	16	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-28	-19.3	-11.5	-10.2	-5	18.5	0.0175	0.0143	0.7679
BE2 2-0	-44	-19	-13.5	-12.3	-4.25	16			
K 3-0	-45	-7.5	-2	-5.1	4	15	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-66	-22.3	-14.5	-14.1	0.25	32	0.0273	0.0015	0.3497
BE2 3-0	-51	-25	-17.5	-15.5	-2	12			
K 4-0	-52	-11	-4	-6.0	4	21	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-54	-19	-8.5	-8.8	0	16	0.1792	0.0046	0.0534
BE2 4-0	-54	-29.8	-14	-16.1	-4	18			
K 5-0	-51	-11	-1	-5.9	5	20	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-66	-22	-8	-10.2	0	21	0.2009	0.0180	0.2071
BE2 5-0	-63	-28.8	-16.5	-15.9	0	33			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt eine stärkere Scoresenkung zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3.

Bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten. Im Vergleich zur BE1-Gruppe ist insgesamt eine stärkere Scoresenkung zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen nicht.

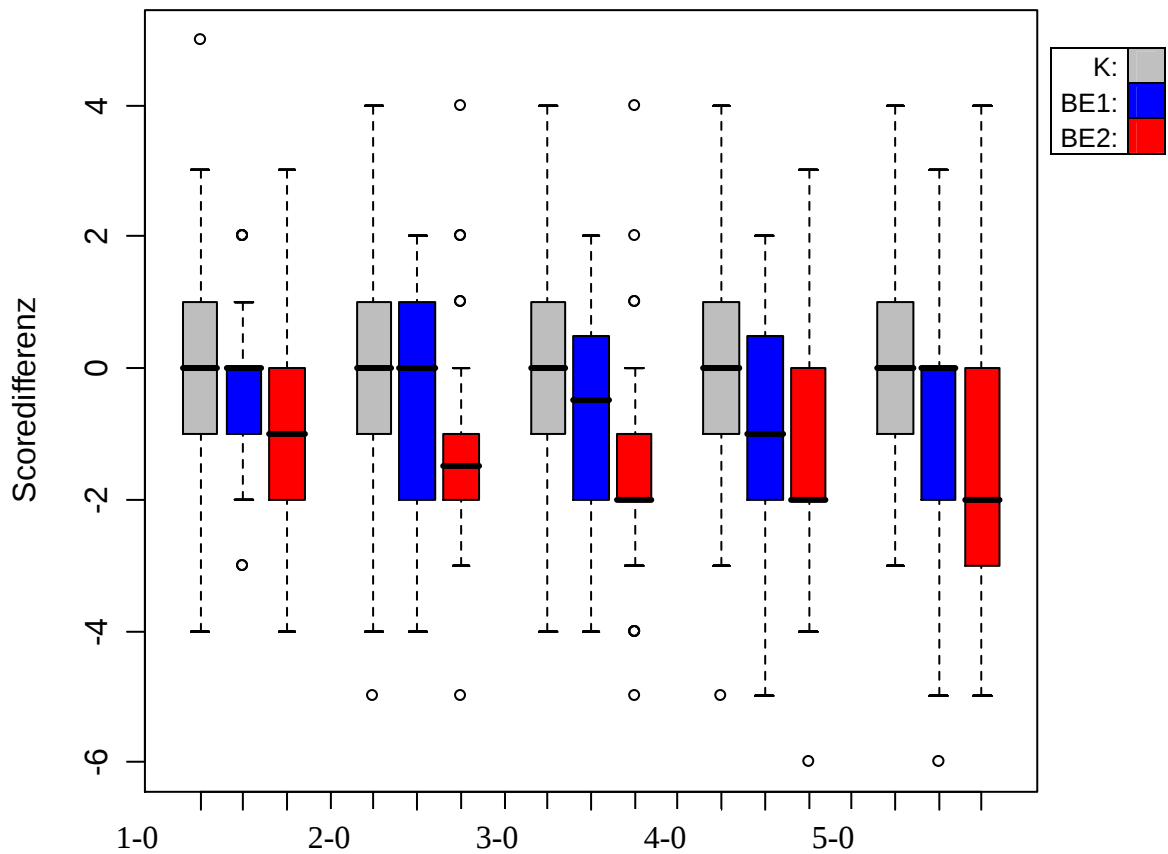
3.3.2.10 Schmerz (WOMAC)



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-9	-3	-1	-0.9	1	5	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-9	-4.25	-2	-2.6	-0.75	4	0.0190	0.0299	0.9439
BE2 1-0	-12	-4.75	-2	-2.8	0	5			
K 2-0	-10	-3	-1	-1.4	0	4	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-10	-5.13	-4	-3.3	-2	4	0.0017	0.0079	0.4561
BE2 2-0	-13	-5	-3	-3.2	-1.25	4			
K 3-0	-8	-3	-1	-1.1	1	3	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-10	-5.13	-3.5	-3.0	-1.75	9	0.0022	<0.0001	0.3120
BE2 3-0	-15	-5.75	-4.5	-4.1	-2.25	3			
K 4-0	-11	-3	-1	-1.5	1	4	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-11	-5	-3	-3.0	-0.5	7	0.0187	0.0019	0.4181
BE2 4-0	-13	-6	-3	-3.8	-2	4			
K 5-0	-11	-3	0	-0.8	1	4	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-11	-5	-3	-2.7	0	4	0.0070	0.0011	0.2216
BE2 5-0	-15	-6	-3.5	-4.1	-1	5			

Sowohl bei der BE1- als auch bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten. Zwischen der BE1- und der BE2-Gruppe besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied.

3.3.2.11 Steifheit (WOMAC)

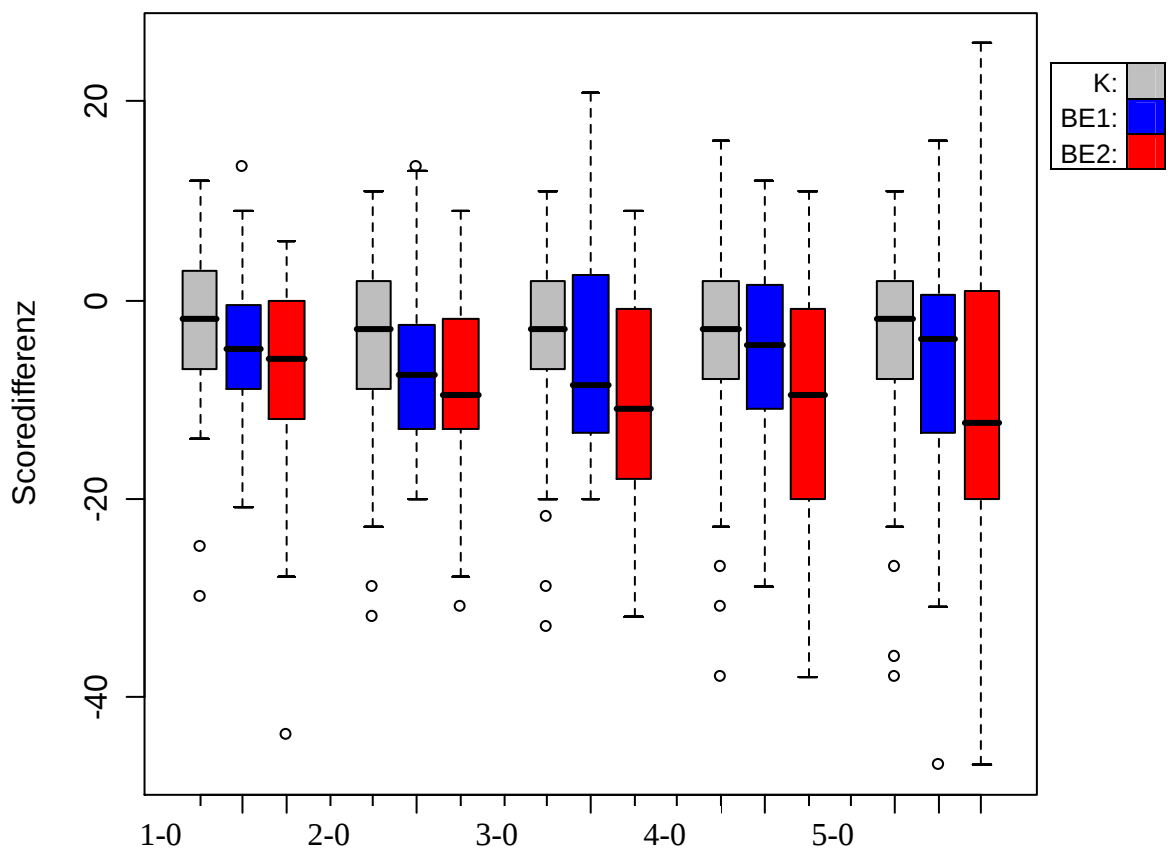


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-4	-1	0	0.02	1	5	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-3	-1	0	-0.35	0	2	0.2968	0.0023	0.0099
BE2 1-0	-4	-2	-1	-1.13	0	3			
K 2-0	-5	-1	0	-0.14	1	4	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-4	-2	0	-0.65	1	2	0.3056	0.0009	0.0640
BE2 2-0	-5	-2	-1.5	-1.24	-1	4			
K 3-0	-4	-1	0	-0.12	1	4	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-4	-2	-0.5	-0.58	0.25	2	0.2779	0.0004	0.0083
BE2 3-0	-5	-2	-2	-1.50	-1	4			
K 4-0	-5	-1	0	-0.05	1	4	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-5	-2	-1	-0.72	0.5	2	0.1358	0.0005	0.0296
BE2 4-0	-6	-2	-2	-1.53	-0.25	3			
K 5-0	-3	-1	0	0.03	1	4	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-6	-2	0	-0.77	0	3	0.1028	0.0002	0.0169
BE2 5-0	-5	-3	-2	-1.68	-0.25	4			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell eine stärkere Scoresenkung zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten, im Vergleich mit der BE1-Gruppe zu den Zeitpunkten 1, 3, 4 und 5.

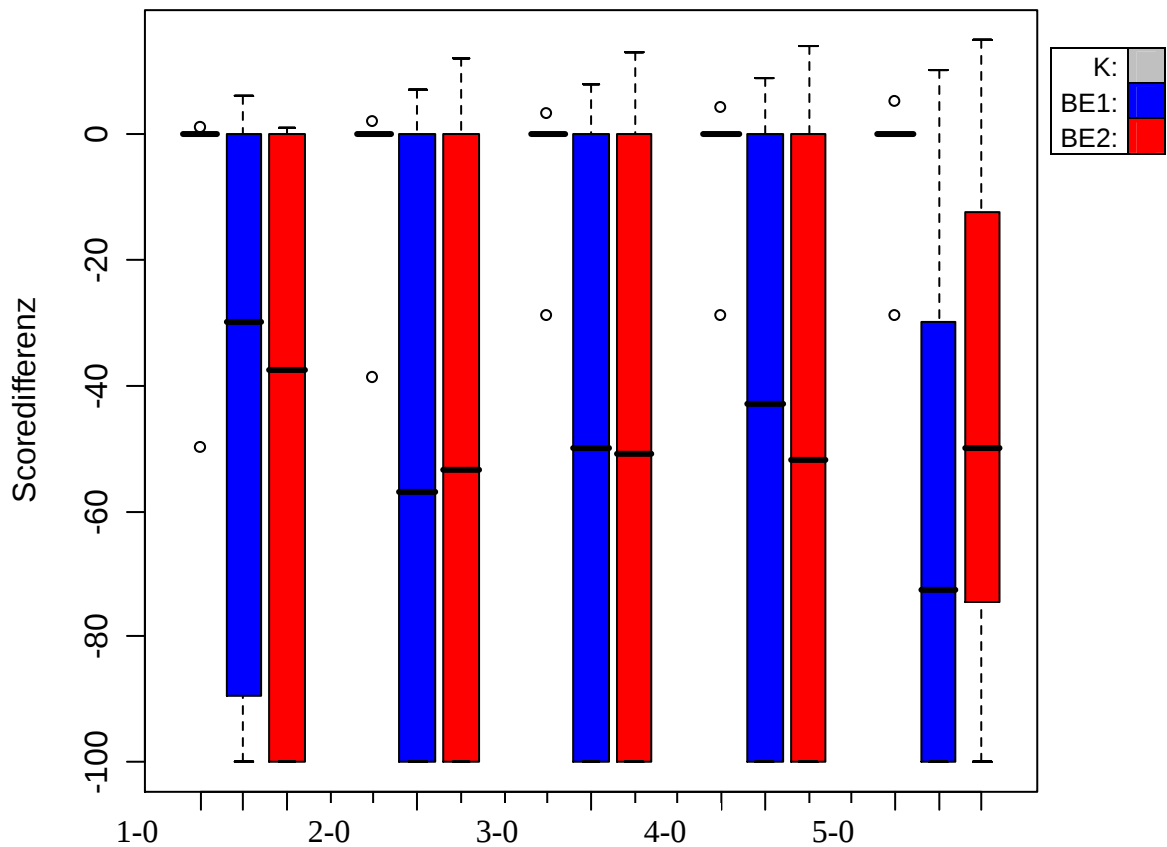
3.3.2.12 Funktion (WOMAC)



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-30	-7	-2	-2.6	3	12	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-21	-9	-5	-4.6	-0.75	13.5	0.1176	0.0239	0.3466
BE2 1-0	44	-11.5	-6	-7.7	-0.25	6			
K 2-0	-32	-9	-3	-4.5	2	11	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-20	-13	-7.5	-6.2	-2.75	13.5	0.1028	0.0428	0.5580
BE2 2-0	-31	-12.8	-9.5	-8.1	-2	9			
K 3-0	-33	-7	-3	-4.6	2	11	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-20	-13.3	-8.5	-5.8	2.25	21	0.2411	0.0078	0.0725
BE2 3-0	-32	-17.8	-11	-10.6	-1	9			
K 4-0	-38	-8	-3	-4.6	2	16	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-29	-11	-4.5	-5.2	1.5	12	0.5001	0.0180	0.0503
BE2 4-0	-38	-19.5	-9.5	-10.7	-1.25	11			
K 5-0	-38	-8	-2	-5.1	2	4	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-47	-13.5	-4	-6.4	0.5	2	0.5464	0.0388	0.1917
BE2 5-0	-47	-19.8	-12.5	-10.9	1	26			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe eine insgesamt stärkere Scoresenkung bemerkbar, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu keinem Zeitpunkt. Bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten. Im Vergleich zur BE1-Gruppe ist eine insgesamt stärkere Scoresenkung zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen nicht.

3.3.2.13 Medikation

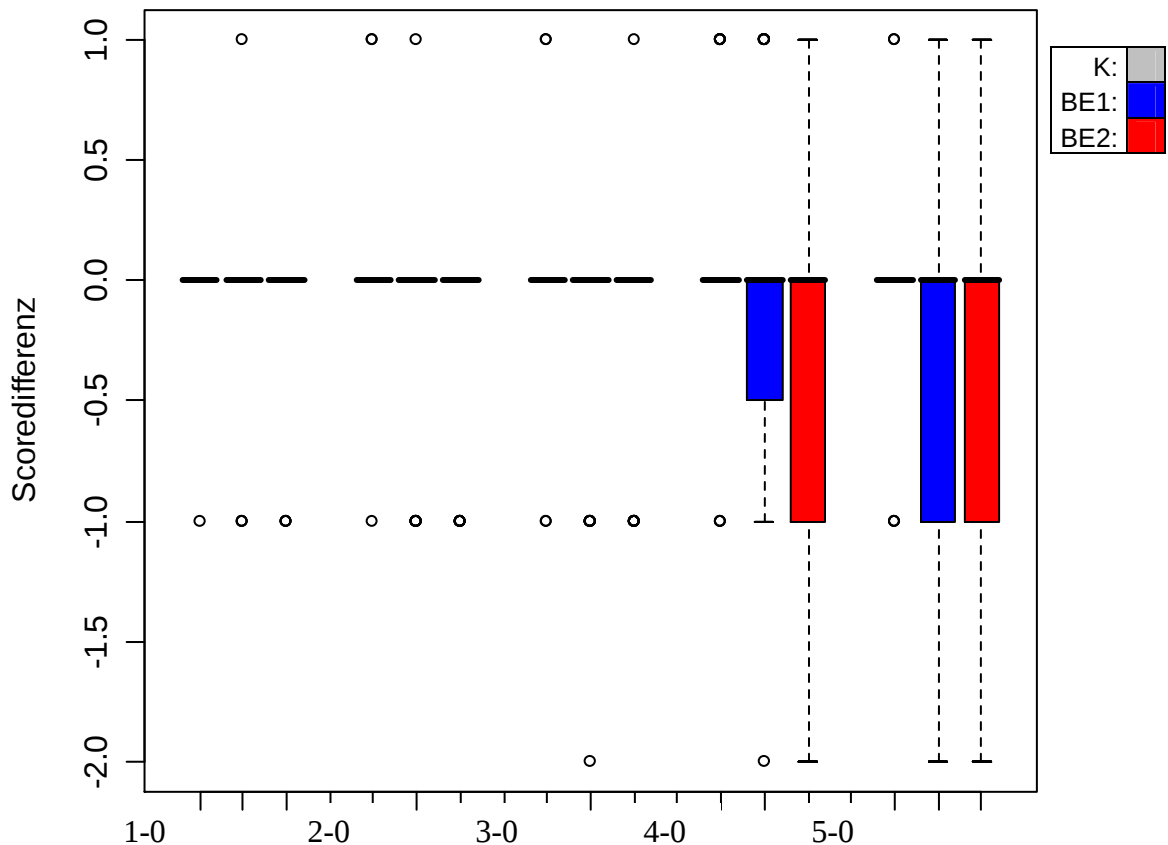


	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-50	0	0	-3.5	0	1	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-100	-89.5	-30	-39.07	0	6	0.0139	0.0056	0.9423
BE2 1-0	-100	-100	-37.5	-41.75	0	1			
K 2-0	-39	0	0	-3.083	0	2	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-100	-100	-57	-51.53	0	7	0.0047	0.0065	0.5772
BE2 2-0	-100	-100	-53.5	-44.93	0	12			
K 3-0	-29	0	0	-2	0	3	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-100	-100	-50	-47.2	0	8	0.0059	0.0009	0.7739
BE2 3-0	-100	-100	-51	-54.27	0	13			
K 4-0	-29	0	0	-2.083	0	4	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-100	-100	-43	-51.47	0	9	0.0046	0.0017	0.8399
BE2 4-0	-100	-100	-52	-52.72	0	14			
K 5-0	-29	0	0	-2	0	5	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-100	-100	-72.5	-61.14	-33.25	10	0.0013	0.0015	0.2391
BE2 5-0	-100	-74.5	-50	-46.79	-12.5	15			

Sowohl bei der BE1- als auch bei der BE2-Gruppe ist zu allen Zeitpunkten ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanter Rückgang der Medikation zu beobachten.

Zwischen der BE1- und der BE2-Gruppe besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied.

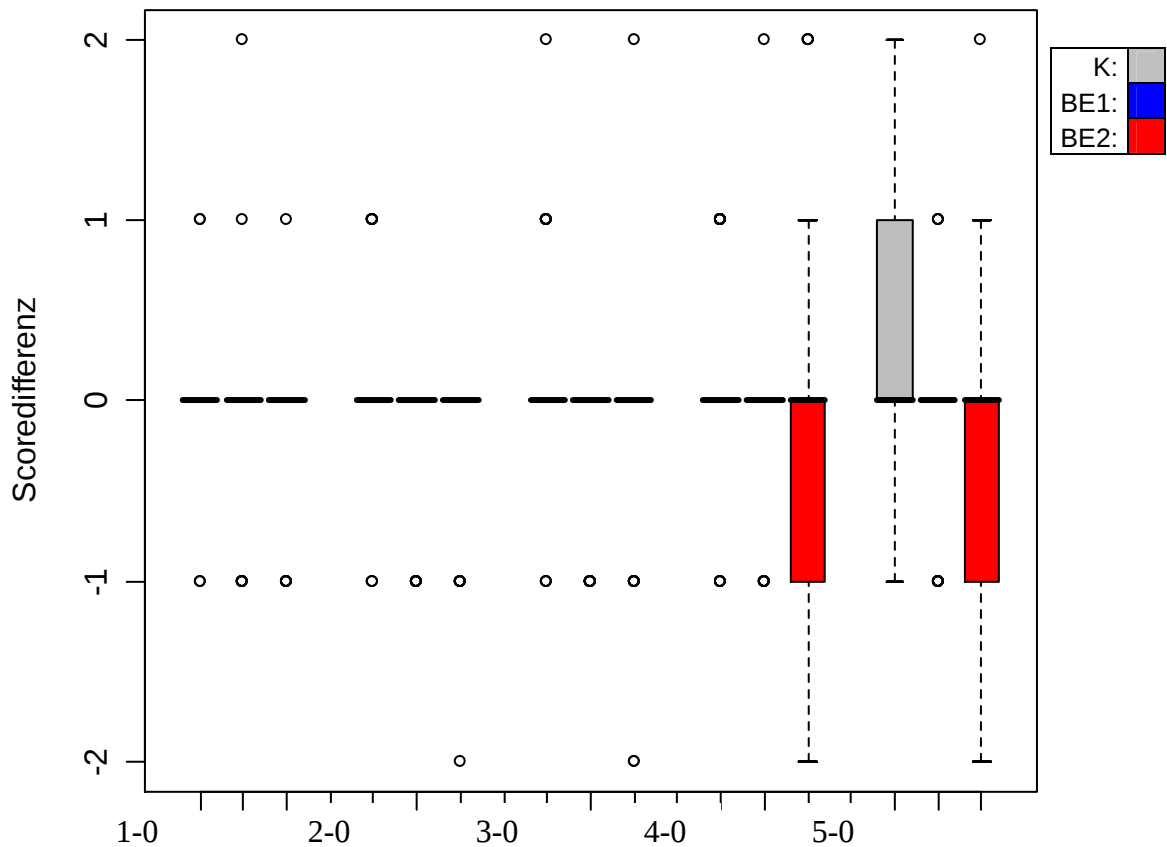
3.3.2.14 Erguß



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-1	0	0	-0.02	0	0	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-1	0	0	-0.05	0	1	0.6343	0.1459	0.4527
BE2 1-0	-1	0	0	-0.11	0	0			
K 2-0	-1	0	0	0.02	0	1	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-1	0	0	-0.15	0	1	0.0307	0.0044	0.5537
BE2 2-0	-1	0	0	-0.21	0	0			
K 3-0	-1	0	0	0.00	0	1	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-2	0	0	-0.23	0	0	0.0166	0.0215	0.9239
BE2 3-0	-1	0	0	-0.21	0	1			
K 4-0	-1	0	0	0.07	0	1	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-2	-0.5	0	-0.13	0	1	0.1560	0.0036	0.2111
BE2 4-0	-2	-1	0	-0.32	0	1			
K 5-0	-1	0	0	-0.03	0	1	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-2	-1	0	-0.18	0	1	0.2384	0.0010	0.0774
BE2 5-0	-2	-1	0	-0.44	0	1			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Scoresenkung (insgesamt niedrigere arithmetische Mittelwerte bei konstanten Medianwerten) zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu den Zeitpunkten 2 und 3. Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 2 bis 5 eine statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten. Im Vergleich zur BE1-Gruppe bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.3.2.15 Weichteilschwellung



	Min	Q25	Med	MW	Q75	Max	K-BE1	K-BE2	BE1-BE2
K 1-0	-1	0	0	0.00	0	1	1-0	1-0	1-0
BE1 1-0	-1	0	0	-0.10	0	2	0.1552	0.0667	0.7648
BE2 1-0	-1	0	0	-0.16	0	1			
K 2-0	-1	0	0	0.07	0	1	2-0	2-0	2-0
BE1 2-0	-1	0	0	-0.23	0	0	0.0025	0.0067	0.7106
BE2 2-0	-2	0	0	-0.21	0	0			
K 3-0	-1	0	0	0.15	0	2	3-0	3-0	3-0
BE1 3-0	-1	0	0	-0.20	0	1	0.0031	0.0047	0.7904
BE2 3-0	-2	0	0	-0.24	0	2			
K 4-0	-1	0	0	0.12	0	1	4-0	4-0	4-0
BE1 4-0	-1	0	0	-0.13	0	2	0.0273	0.1548	0.9272
BE2 4-0	-2	-1	0	-0.08	0	2			
K 5-0	-1	0	0	0.16	1	2	5-0	5-0	5-0
BE1 5-0	-1	0	0	-0.15	0	1	0.0427	0.1214	0.8580
BE2 5-0	-2	-1	0	-0.11	0	2			

Bei der BE1-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 2 bis 5 eine statistisch signifikant stärkere Scoresenkung zu beobachten.

Bei der BE2-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Scoresenkung (insgesamt niedrigere arithmetische Mittelwerte bei konstanten Medianwerten) zu beobachten, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zu den Zeitpunkten 2 und 3. Im Vergleich zur BE1-Gruppe bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.4 Nebenziele

3.4.1 Akzeptanz

Der Andrang an Interessenten hat gezeigt, daß zumindest weite Teile der Bevölkerung eine Behandlung mit Blutegeln durchaus akzeptieren. Einige Probanden berichteten, daß sie erst einen gewissen Ekel überwinden mußten, bevor sie sich zur Teilnahme an der Studie entschließen konnten. Ausschlaggebend seien dabei letztlich ihre starken Schmerzen gewesen, die sie zu diesem „letzten“ Ausweg bewogen haben. Dieser Ekel war nicht durch früheren Kontakt mit Blutegeln zu erklären. Ein solcher, ob nun im Rahmen einer ärztlichen Behandlung (vor dem 2. Weltkrieg!) oder in freier Natur, wurde nur von drei Probanden überhaupt geschildert.

3.4.2 Verträglichkeit

Von den 73 mit Blutegeln behandelten Probanden (BE1: 38, BE2: 35) berichteten 39 (53,4%) über unerwünschte Ereignisse (Komplikationen), darunter verlängerte Nachblutungen, Hämatome und Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung). Die Blutungen waren in allen Fällen durch Kompressionsverbände einfach zu stillen. Lokale Reaktionen waren spätestens sechs Wochen nach der Behandlung bei allen Probanden verschwunden, die Bißstellen waren bis auf kleinere Narben verheilt.

Bei den restlichen 34 Probanden (46,6%) waren bis auf (selten wochenlang) andauernden Juckreiz keine unerwünschten Ereignisse zu verzeichnen.

3.4.3 Klinische Anwendbarkeit

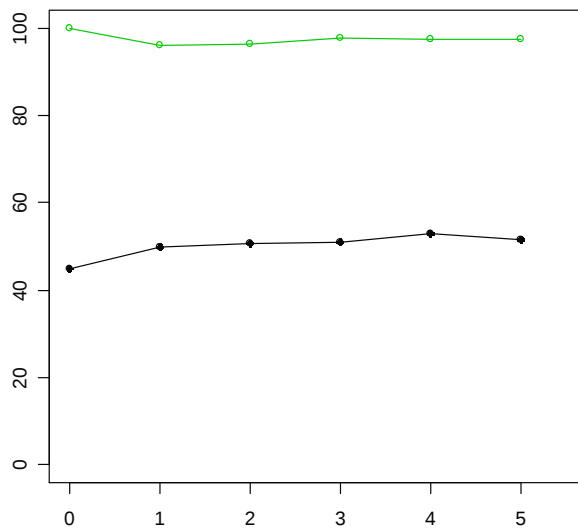
Die Blutegeltherapie ließ sich den Räumen der Orthopädischen Klinik ohne größeren personellen oder apparativen Aufwand durchführen. Erforderlich waren lediglich ein Behandlungsraum mit einer Liege, wasserdichte und saugfähige Unterlagen, Kompressen, Verbandszeug sowie pro Patient 4 bis 12 Egel. An Personal waren ein fachkundiger Arzt und ein Assistent zur Betreuung der Patienten während der gesamten Behandlungsdauer anwesend. Die Aufklärung des Patienten, Vorbereitung (Lagerung, Entblößen und Abwaschen der zu behandelnden Stelle), Ansetzen der Egel (5-10 min), Saugzeit (mindestens 45 min), Nachblutung (mindestens 30 min) und Verbinden nahmen insgesamt mindestens zwei Stunden in Anspruch.

Des weiteren mußte ein Verbandswechsel 24 Stunden nach der Behandlung sowie die Möglichkeit einer ambulanten Kontrolle innerhalb der folgenden drei Tage (wegen eventueller längerer Nachblutung und allergischer Reaktionen) gewährleistet sein.

3.4.4 Wechselwirkung von Schmerz und Medikation

Der Medikamentenkonsum sowie dessen Vergleich mit der Entwicklung der Schmerzsituation sind durch die Parameter Schmerz (KOOS; schwarz) und Medikation (grün) in einer Graphik pro Behandlungsgruppe dargestellt. Dafür werden die arithmetischen Mittelwerte der beiden Scores den Zeitpunkten 0 - 5 zugeordnet. Die genauen Meßwerte sowie die p-Werte der Signifikanzanalysen sind jeweils tabellarisch beigelegt.

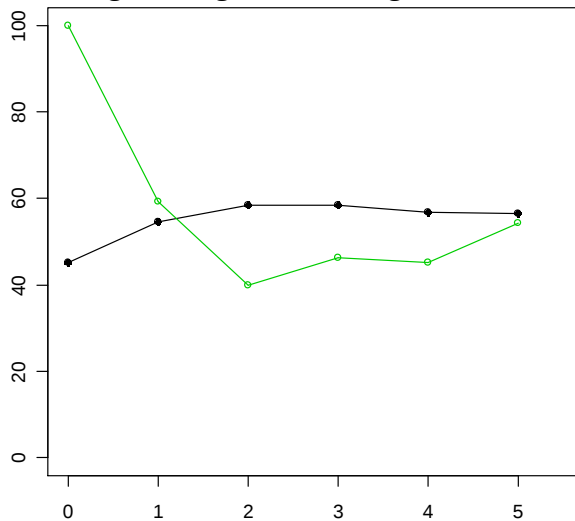
Kontrollgruppe



K	0	1	2	3	4	5
Schmerz	44.9	49.8	50.8	50.9	53.0	51.4
p-Wert	–	0.0315	0.0156	0.0023	0.0088	0.161
Medikation	100	96.2	96.5	97.6	97.4	97.4
p-Wert	–	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

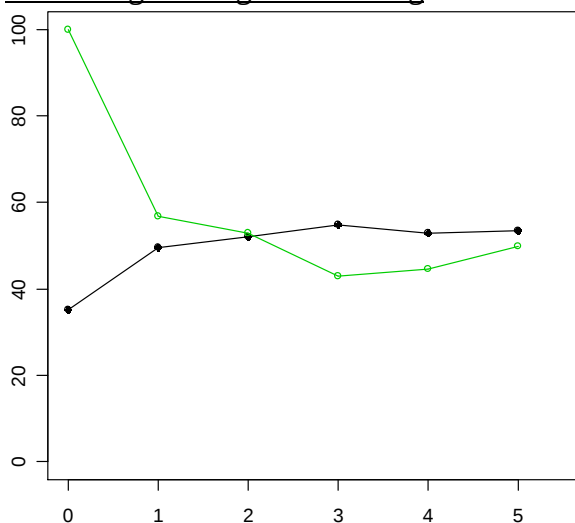
Die Probanden beschreiben eine statistisch signifikante Schmerzreduktion bis 13 Wochen nach der Behandlung. Ihre Schmerzmedikation haben sie im untersuchten Zeitraum allerdings nicht in statistisch signifikantem Maße reduziert.

Einmalige Blutegelbehandlung



BE1	0	1	2	3	4	5
Schmerz	45.1	54.7	58.5	58.5	56.7	56.5
p-Wert	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Med	100	59.3	40.0	46.3	45.2	54.2
p-Wert	–	0.0078	0.0020	0.0020	0.0010	0.0010

Zweimalige Blutegelbehandlung



BE2	0	1	2	3	4	5
Schmerz	35.1	49.6	52.0	54.7	53.0	53.6
p-Wert	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Med	100	56.7	53.0	43.0	44.5	49.8
p-Wert	–	<0.0001	0.0002	0.0002	0.0025	0.0366

Sowohl die einmalig als auch die zweimalig mit Blutegeln behandelten Probanden haben ihren Medikamentenkonsum während der gesamten Dauer der Beobachtung in statistisch signifikantem Maße eingeschränkt. Daneben beschreiben sie ein statistisch signifikantes Nachlassen der Schmerzen. Ihre höchste Ausprägung erreichen Medikationsrückgang und Schmerzreduktion bei den einmalig behandelten Probanden nach 4 Wochen, bei den zweimalig behandelten nach 6 Wochen.

4. Diskussion

4.1 Bewertung der eigenen Ergebnisse

4.1.1 Hauptziele

Anhand der untersuchten Parameter erkennt man eine Tendenz: der kniebezogene Zustand der Probanden hat sich gebessert. Die meisten Parameter weisen nach der Behandlung günstigere Werte auf als zu Anfang. Diese Entwicklung ist sowohl bei den mit Blutegeln behandelten Probanden als auch bei der Kontrollgruppe zu beobachten. Günstige Werte sprechen zwar für den Erfolg der jeweiligen Behandlung, eine Kausalität beweisen sie allerdings nicht.

Zur genaueren qualitativen Abschätzung des Therapieerfolgs wird der zeitliche Verlauf der Parameter betrachtet sowie die bei den Nachuntersuchungen gemessenen Werte einer Signifikanzanalyse im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert unterzogen (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei fünf Nachuntersuchungen und 15 Parametern kommen insgesamt 75 Messungen pro Behandlungsgruppe zustande. Für die Kontrollgruppe ergeben sich in 41 dieser 75 Messungen statistisch signifikant günstigere Werte (grüne Felder in Tabelle 4.1.1 a). Bei den einmalig behandelten Probanden sind es 53 (Tabelle 4.1.1 b), bei den zweimalig behandelten 71 von 75 Messungen (Tabelle 4.1.1 c). In allen anderen Fällen liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, statistisch signifikant ungünstigere Ergebnisse sind in keinem Fall aufgetreten.

Diese Aufstellung zeigt die bessere Wirkung der Blutegeltherapie im Vergleich zur Placebobehandlung, wobei die zweimalige Anwendung eine stärkere Wirkung als die einmalige erkennen läßt.

Tabelle 4.1.1 a

K	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1															
2															
3															
4															
5															

Tabelle 4.1.1 b

BE1	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1															
2															
3															
4															
5															

Tabelle 4.1.1 c

BE2	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1															
2															
3															
4															
5															

[VAS: Schmerz (Visuelle Analogskala), KOOS: KOOS Gesamtscore, Sy: Symptome, Sgk: Steifigkeit, Schm: Schmerz (KOOS), AtL: Aktivität des täglichen Lebens, SF: Sport und Freizeit, LQ: Lebensqualität, WOMAC: WOMAC Gesamtscore, Sz: Schmerz (WOMAC), Sh: Steifheit, Fk: Funktion, Med: Medikation, WTS: Weichteilschwellung]

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Wirkungsdauer abhängig von der Anzahl der Anwendungen ist. Im zeitlichen Verlauf der meisten Parameter erreicht die Wirkung einen maximalen Punkt oder Bereich, bevor sie wieder sinkt. Dieses Wirkungsoptimum erfolgt bzw. endet (bei plateauförmigem Verlauf; berücksichtigt sind die Medianwerte) bei der Kontrollgruppe durchschnittlich (gemittelt über alle Parameter) $9,0 \pm 9,0$ Wochen, bei einmaliger Anwendung $14,1 \pm 9,8$ Wochen und bei zweimaliger Anwendung $17,8 \pm 10,0$ Wochen nach der Behandlung. Bei den zweimalig behandelten Probanden ist der Wirkungsabfall also später als bei den einmalig behandelten zu beobachten, und bei diesen wiederum später als bei der Kontrollgruppe. Demzufolge ist nach wiederholter Anwendung von einer besseren Langzeitwirkung auszugehen.

Zur genauen Übersicht über den Eintritt des Wirkungsabfalls bei den einzelnen Parametern siehe Tabelle 4.1.1 d.

Tabelle 4.1.1 d

	K		BE1		BE2	
	Zeitpunkt	Wochen	Zeitpunkt	Wochen	Zeitpunkt	Wochen
Schmerz (Visuelle Analogskala)	2	4	4	13	5	26
KOOS Gesamtscore	3	6	4	13	5	26
Symptome	4	13	3	6	4	13
Steifigkeit	*	*	5	26	5	26
Schmerz (KOOS)	5	26	3	6	3	6
Aktivität des täglichen Lebens	3	6	3	6	5	26
Sport und Freizeit	2	4	1	1	3	6
Lebensqualität	1	1	5	26	3	6
WOMAC Gesamtscore	3	6	5	26	5	26
Schmerz (WOMAC)	5	26	5	26	3	6
Steifheit	*	*	5	26	5	26
Funktion	3	6	3	6	5	26
Medikation	*	*	4	13	2	4
Erguß	*	*	*	*	5	26
Weichteilschwellung	1	1	2	4	*	*
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung		9.0 $\pm$ 9.0		14.1 $\pm$ 9.8		17.8 $\pm$ 10.0

* Werte stagnieren – kein Wirkungsoptimum erkennbar

Anhand des zeitlichen Verlaufs der Parameter ist noch keine Quantifizierung der Unterschiede der Therapieregime möglich. Zu diesem Zweck werden die drei Behandlungsgruppen zu jedem Beobachtungszeitpunkt miteinander verglichen. Da aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte kein direkter Vergleich der Scorewerte möglich ist, werden jeweils die Differenzen zum Ausgangswert betrachtet.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen die einmalig behandelten Probanden bei 25 von 75 Messungen statistisch signifikant bessere Ergebnisse (Tabelle 4.1.1 e), bei den Parametern Schmerz (KOOS und WOMAC) und Medikation zu allen fünf Zeitpunkten. Nur zu einzelnen Zeitpunkten zeigen sie bei den Parametern Schmerz (Visuelle Analogskala), WOMAC Gesamtscore, Erguß und Weichteilschwellung statistisch signifikant bessere Ergebnisse.

In fast allen Fällen (68 von 75 Messungen; alle Parameter im zeitlichen Verlauf, Abschnitt 3.3.1) zeigen die zweimalig behandelten Probanden von allen drei Gruppen die deutlichste Verbesserung. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigen sie bei insgesamt 61 von 75 Messungen statistisch signifikant bessere Ergebnisse (Tabelle 4.1.1 f), bei den Parametern Schmerz (Visuelle Analogskala), KOOS Gesamtscore, Steifigkeit, Schmerz (KOOS), Aktivität des täglichen Lebens, WOMAC Gesamtscore, Schmerz (WOMAC), Steifheit, Funktion und Medikation zu allen fünf Zeitpunkten. Nur zu einzelnen Zeitpunkten zeigen sie bei den Parametern Symptome, Sport und Freizeit, Lebensqualität, Erguß und Weichteilschwellung statistisch signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Vergleich mit den einmalig behandelten Probanden zeigen die zweimalig behandelten bei 20 von 75 Messungen statistisch signifikant bessere Ergebnisse (Tabelle 4.1.1 g). Statistisch signifikant bessere Scorewerte zu allen fünf Zeitpunkten kommen bei keinem Parameter vor, zu einzelnen Zeitpunkten bei den Parametern KOOS Gesamtscore, Symptome, Steifigkeit, Sport und Freizeit, Lebensqualität und Steifheit.

Tabelle 4.1.1 e

K -BE1	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1-0															
2-0															
3-0															
4-0															
5-0															

Tabelle 4.1.1 f

K -BE2	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1-0															
2-0															
3-0															
4-0															
5-0															

Tabelle 4.1.1 g

BE1 - 2	VAS	KOOS	Sy	Sgk	Schm	AtL	SF	LQ	WOMAC	Sz	Sh	Fk	Med	Erguß	WTS
1-0															
2-0															
3-0															
4-0															
5-0															

4.1.2 Nebenziele

Die Durchführung der Blutegeltherapie ist materiell und personell relativ unproblematisch, so daß sie auch in kleineren Kliniken und Praxen gut zu bewerkstelligen ist. Sie findet zumindest bei großen Teilen der Bevölkerung Akzeptanz, auch ohne bisher wissenschaftlich gesicherten Erfolg. Zwar ist die Blutegeltherapie nicht frei von Nebenwirkungen und Komplikationen, jedoch bei Beachtung aller Ein- und Ausschlusskriterien im allgemeinen gut verträglich, wie das geringe Auftreten von Nebenwirkungen zeigt. Trotz reduzierter Schmerzmedikation erfuhren die Probanden eine deutliche Linderung ihrer Beschwerden.

Nicht zuletzt ist die Blutegeltherapie eine recht preiswerte Heilmethode. Kliniken und zugelassene Therapeuten können die Tiere bei speziellen Zuchtbetrieben zum Stückpreis von 3,70 bis 5,85 € erwerben, wobei der Preis abhängig von Stückzahl und Herkunft ist.

4.2 Erklärung des Therapieerfolgs

Die Wirkungsweise der Blutegeltherapie bei Arthrose ist trotz umfangreicher Untersuchungen bislang weitgehend ungeklärt. Eine Klärung durch die vorliegende Studie war weder möglich noch beabsichtigt. Als mögliche Ursachen kommen u.a. Bestandteile des Speichels der Egel, die lokale Wirkung der Prozedur am Knie, der Placebo-Effekt sowie durch die Jahreszeiten bedingte Schwankungen in Betracht.

4.2.1 Speichelbestandteile

Bereits mehrere Inhaltsstoffe des Egelspeichels sind identifiziert und in ihrer Wirkung untersucht worden (siehe Abschnitt 1.3.5). Die Vermutung, daß im Speichel enthaltene pharmakologisch wirksame Substanzen für den Effekt verantwortlich sind, ist zwar naheliegend, konnte jedoch bis heute nicht bewiesen werden. Eine Studie, die sich speziell mit dem Speichel von *Hirudo medicinalis* auseinandersetzt, stellt die analgetische oder anästhetische Wirkung in Zweifel [Rigbi et al. 1987]. Möglicherweise wird der Effekt gerinnungs- und entzündungshemmender sowie eventuell analgetischer Komponenten durch den verlängerten lokalen Blutverlust verstärkt. Hyaluronidase ermöglicht die Ausbreitung der Inhaltsstoffe von der Bißwunde in die Tiefe des Gewebes, jedoch ist unklar, ob diese Stoffe die Synovialmembran und den Gelenkknorpel zum Auslösen einer Wirkung erreichen müssen oder ob die Ausbreitung im periartikulären Gewebe ausreicht [Michalsen et al. 2003]. Nach einem anderen Ansatz inhibiert Hirudin das Synoviale Stimulationsprotein (SSP) und eines seiner Derivate (DING) [Bush et al. 1998], welche als Wachstumsfaktoren für synoviale Fibroblasten fungieren [Adams et al. 2002]. Da der Schweregrad und das Fortschreiten der Arthrose stark von der synovialen Begleitreaktion abhängen [Mizel et al. 1981], wäre Hirudin in der Lage, diese Prozesse aufzuhalten [Scott 2002].

4.2.2 Lokale Wirkung der Prozedur

Die Wirkung des Egelbisses muß nicht unbedingt durch den Speichel verursacht werden, auch andere Mechanismen sind denkbar. Möglicherweise führen die leichte Wahrnehmung des Bisses sowie der (oft langwierige) Juckreiz zu einem dauerhaft veränderten Schmerzempfinden im Kniebereich. Ebenso könnten die subkutanen Stiche der Placebo-Behandlung einen ähnlichen schmerzlindernden Effekt wie eine Akupunktur haben [Tukmachi et al. 2004]. Für das Argument der Blutegeltherapeuten früherer Jahrhunderte (indische Ayurveda-Medizin, Medizinschule von Salerno, Arnold von Villanova, Luiz de Mercado, Alessandro Massaria), daß die Tiere gezielt das „schlechte Blut“ bzw. spezielle Inhaltsstoffe herausaugen, gibt es nach dem heutigen Kenntnisstand keine Hinweise.

4.2.3 Placebo-Effekt

Windeler zeigt in einer kritischen Analyse, daß bis heute keine allgemeingültige Definition der Begriffe Placebo und Placebo-Effekt existiert und auch in Zukunft nicht zu

erwarten ist [Windeler 1998]. Die in einer Placebo-behandelten Kontrollgruppe auftretende Wirkung sei nicht allein als Effekt des verwendeten Placebos zu interpretieren. Sie sei vielmehr Ergebnis unterschiedlichster Einflußfaktoren (Eigenschaften, Erkrankungssituation und soziales Umfeld des Patienten, seine Erwartungshaltung, Eigenschaften des Therapeuten und der Behandlungssituation sowie begleitender Therapien) [Bodem 1994], welche gleichermaßen die mit einem Verum behandelten Patienten beeinflussen. Unter den zahlreichen theoretischen Ansätzen der Placebo-Problematik soll der von Netter [Netter 1984] zur Veranschaulichung und Objektivierung herausgestellt werden.

Netter nimmt an, daß sich die nach Verabreichung eines Placebos gemessene Wirkung zusammensetzt aus einem Ausgangswert A, einer zeitbedingten spontanen Änderungskomponente K sowie einem durch die Behandlung bedingten unspezifischen Effekt P (=Placebo-Effekt). Für die gemessene Wirkung P' eines Placebos gilt somit: $P' = A + K + P$. Für die nach Verabreichung eines Verums gemessene Wirkung V' gilt dementsprechend: $V' = A + K + P + V$, wobei V den eigentlichen pharmakologisch bedingten Effekt darstellt.

Auf die vorliegende Untersuchung angewendet bedeutet diese Annahme, daß der Placebo-Effekt P sowohl in den Ergebnissen der Kontrollgruppe (P') als auch in denen der mit Blutegeln behandelten Gruppen (V') enthalten sein muß. Sein Anteil am Erfolg der Behandlung läßt sich nicht wissenschaftlich zufriedenstellend quantifizieren, selbst grobe Schätzungen sind aufgrund der zahlreichen Einflußfaktoren kaum möglich. Eine Quantifizierung des Placebo-Effekts erübrigt sich aber, da man annehmen darf, daß sein Ausmaß bei allen Gruppen aufgrund der gleichen Behandlungsumstände vergleichbar ist. Dies gilt auch für die unmöglich zu quantifizierende zeitbedingte spontane Änderungskomponente K. Das Ausgangsniveau A ist zwar zwischen den Gruppen unterschiedlich, was aber bei der statistischen Vorgehensweise (gruppeninterner Zeitverlauf, Vergleich der Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwerten) keine Rolle spielt.

Beim direkten Vergleich von Verum- und Placebowirkung fällt der Placebo-Effekt P somit weg. Die ermittelte Differenz zwischen Behandlungsgruppen und Kontrolle kann als die gesuchte pharmakologische Wirkung V der Blutegeltherapie betrachtet werden.

4.2.4 Jahreszeitliche Schwankungen

Schon Hippokrates wußte, daß die Symptomatik rheumatischer Erkrankungen vom Klima abhängig ist [Harris 1984]. Untersuchungen in neuerer Zeit haben diese Erkenntnis

bestätigt und präzisiert. Kellgren et al. stellten eine Zunahme der arthrosotypischen Beschwerden bei feuchtem und kaltem Wetter fest [Kellgren et al. 1953], Valkenburg beobachtete lokalisierte Arthrosen besonders im Winter und Frühling [Valkenburg 1968]. Die Einbestellung und Erstuntersuchung der Probanden erfolgten im Winter (Februar und März), also zu einer Jahreszeit, die erfahrungsgemäß eine verstärkte Arthrosesymptomatik mit sich bringt. Der Beobachtungszeitraum reichte bis Mitte August, umfaßte also den Übergang zu (tendenziell) milderen Temperaturen und seltenerem Niederschlag. Es ist also denkbar, daß die veränderte Wetterlage zur Besserung der Beschwerden beigetragen hat. Da dieser Umstand die Probanden aller Gruppen gleichermaßen betrifft, beeinflußt er die eventuelle Überlegenheit einer Therapieform in der vorliegenden Studie nicht.

4. 3 Vergleich mit anderen Studien

Die vorliegende Dissertation ist nicht die erste wissenschaftliche Untersuchung der Wirkung von Blutegeln bei Gonarthrose. Bereits 2001 veröffentlichte eine Forschungsgruppe der Universitätsklinik Essen die ersten Ergebnisse einer Pilotstudie zur Quantifizierung der schmerzlindernden Wirkung und zur Untersuchung der Akzeptanz bei Patienten sowie der Nebenwirkungen. Es handelte sich dabei um eine observative, weder randomisierte noch verblindete kontrollierte Studie mit 16 Probanden (10 Behandlung, 6 Kontrolle) und einem Beobachtungszeitraum von vier Wochen. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten keine spezifische Behandlung. Der einzige dokumentierte Parameter ist der Schmerz, gemessen anhand der Visuellen Analogskala [Michalsen et al. 2001]. Die Gruppe weitete ihre Untersuchungen aus und veröffentlichte 2003 das Ergebnis einer diesmal randomisierten kontrollierten Studie mit 51 Probanden (24 Behandlung, 27 Kontrolle) und einem Beobachtungszeitraum von 13 Wochen. Die Probanden der Kontrollgruppe verwendeten täglich Diclofenac-Gel zur topischen Behandlung. Dokumentierte Parameter sind Schmerz, Steifheit, Funktion (anhand des WOMACs) und Lebensqualität (anhand des Study 36-Item Short-Form Health Surveys) [Michalsen 2003].

2001 zeigte sich zwei, sechs und 24 Tage nach der Anwendung von Egel ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant niedrigeres Schmerzniveau. Bei der Studie von 2003 trat bei den mit Blutegeln behandelten Probanden in allen Parametern eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Diese war beim Schmerz noch nach einer Woche, bei der Lebensqualität noch nach vier Wochen

und bei der Steifheit, Funktion und dem Gesamtscore noch nach 13 Wochen zu beobachten.

Die Autoren empfehlen weiterführende Untersuchungen, bei denen ein vergrößertes Probandenkollektiv, die Verblindung der Probanden sowie die Auswertung wiederholter Blutegelanwendung zu verwirklichen seien. Auch Hochberg, der sich mit der Studie von 2003 kritisch auseinandergesetzt hat [Hochberg 2003], hält eine Verblindung für notwendig, um die Validität der gewonnenen Daten zu gewährleisten. Zur Bewertung symptomatischer Therapien empfiehlt er gemäß der Osteoarthritis Research Society International (OARSI) eine Beobachtung über minimal 12, idealerweise 24 Wochen [Hochberg et al. 1997]. Des weiteren hält er den Gebrauch des WOMAC für unzureichend.

Die Vorschläge der Essener Autoren sowie die Empfehlungen Hochbergs sind bei der Ausarbeitung der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt worden. Die Anzahl der Probanden konnte mehr als verdoppelt werden (119 vs. 51). Ihre Verblindung, von der Essener Forschungsgruppe noch nicht für möglich gehalten, wurde durch die Vortäuschung eines Blutegelbisses verwirklicht. Neben der einmaligen Behandlung wurde auch die wiederholte Anwendung untersucht. Der Beobachtungszeitraum war erheblich länger (26 vs. 13 Wochen), neben dem WOMAC wurden die klinischen Ergebnisse mittels des KOOS als weitgehend anerkanntem kniegelenksspezifischem Score sowie der Visuellen Analogskala dokumentiert.

Insgesamt ist die vorliegende Untersuchung im Gegensatz zu den oben erwähnten bezüglich der Statistik um einiges komplexer. Statt nur zwei Gruppen (Blutegel vs. Kontrolle) zu festgesetzten Zeitpunkten miteinander zu vergleichen, wurden beide Behandlungsgruppen (ein- und zweimalige Anwendung) jeweils mit der Kontrollgruppe und auch miteinander verglichen sowie die gruppeninterne Entwicklung im Zeitverlauf untersucht. Als Kontrolle diente hier keine andere Therapieoption (Diclofenac), sondern ein pharmakologisch wirkungsloses Placebo. Durch die Differenzenbildung löste sich das von den Essener Autoren erwähnte Problem, daß die einzelnen Gruppen bei der Ausgangsuntersuchung unterschiedliche Scorewerte aufwiesen. Zusätzlich wurde auch die Komplexität der Schmerzentwicklung in Abhängigkeit von mehreren Einflußfaktoren (Blutegel und Medikation) in die Auswertung einbezogen. Ein Verzicht auf ihre gewohnte Schmerzmedikation zum Ausschluß eines potentiellen Störfaktors wurde von den Probanden nicht verlangt.

4.4 Einschränkungen der Aussagekraft

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mögen auf den ersten Blick überzeugend sein. Aufgrund der statistischen Vorgehensweise (begrenzte Probandenzahl, hohe Anzahl vorgenommener Tests) ist allerdings ungewiß, inwieweit eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung möglich ist. Es handelt sich nur um eine explorative Studie ohne α -Adjustierung, nicht um eine konfirmative Studie.

Durch die Placebo-Behandlung zum Vortäuschen eines Blutegelbisses wurde erstmals eine Verblindung ermöglicht. Sie bedarf allerdings noch einer gründlichen Überarbeitung, da ihre überzeugende Wirkung auf alle Probanden in ihrer bisherigen Form nicht garantiert werden kann. Eine Umfrage nach dem Ende des Beobachtungszeitraums hat ergeben, daß fast zwei Drittel der einmalig und vier Fünftel der zweimalig mit Egel behandelt Probanden meinten, die Blutegel erhalten zu haben, während das nur bei einem Fünftel der Kontrollgruppe der Fall war. Dies bedeutet, daß lokale Effekte (Blutung, Juckreiz u. ä.) eine nicht unerhebliche Rolle in der Einschätzung der erhaltenen Therapie spielen. Selbst durch eine Verblindung konnte der Placebo-Egel die Blutegeltherapie nicht vollständig simulieren.

4.5 Vorschläge zum Konzept nachfolgender Studien

Auch das im Vergleich mit den Vorgängerstudien verbesserte Studiendesign kann sicher noch optimiert und ergänzt werden. Bei der Planung weiterer Studien sollte man einige im Folgenden kurz umrissene Aspekte berücksichtigen.

Zur Generalisierung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung wäre ein noch größeres Probandenkollektiv wünschenswert, was im Hinblick auf die Prävalenz der Erkrankung und den Andrang bei der Probandengewinnung auch sicherlich zu realisieren wäre. Mithilfe einer längerfristigen sowie engmaschigeren Beobachtung und Dokumentation könnte man zudem untersuchen, wann genau es im Verlauf zu einem Abfall der Wirkung kommt. Die Placebo-Behandlung zum Vortäuschen eines Blutegelbisses muß noch erheblich verbessert werden, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten. Bei einem hinreichend optimierten „Egel-Placebo“ wäre sogar die von Hochberg geforderte doppelte Verblindung denkbar [Hochberg 2003]. Zur Untersuchung der wiederholten Blutegeltherapie sollte eine zweite Kontrollgruppe eine wiederholte Placebo-Anwendung erfahren, damit ein objektiver Vergleich hergestellt werden kann. Schließlich bleiben noch die Aufgaben, den Wirkungsmechanismus der Blutegeltherapie herauszufinden

sowie ihre Wirkung mit den Erfolgen anderer Therapieoptionen unter gleichermaßen optimierten Studienbedingungen zu vergleichen.

5. Zusammenfassung

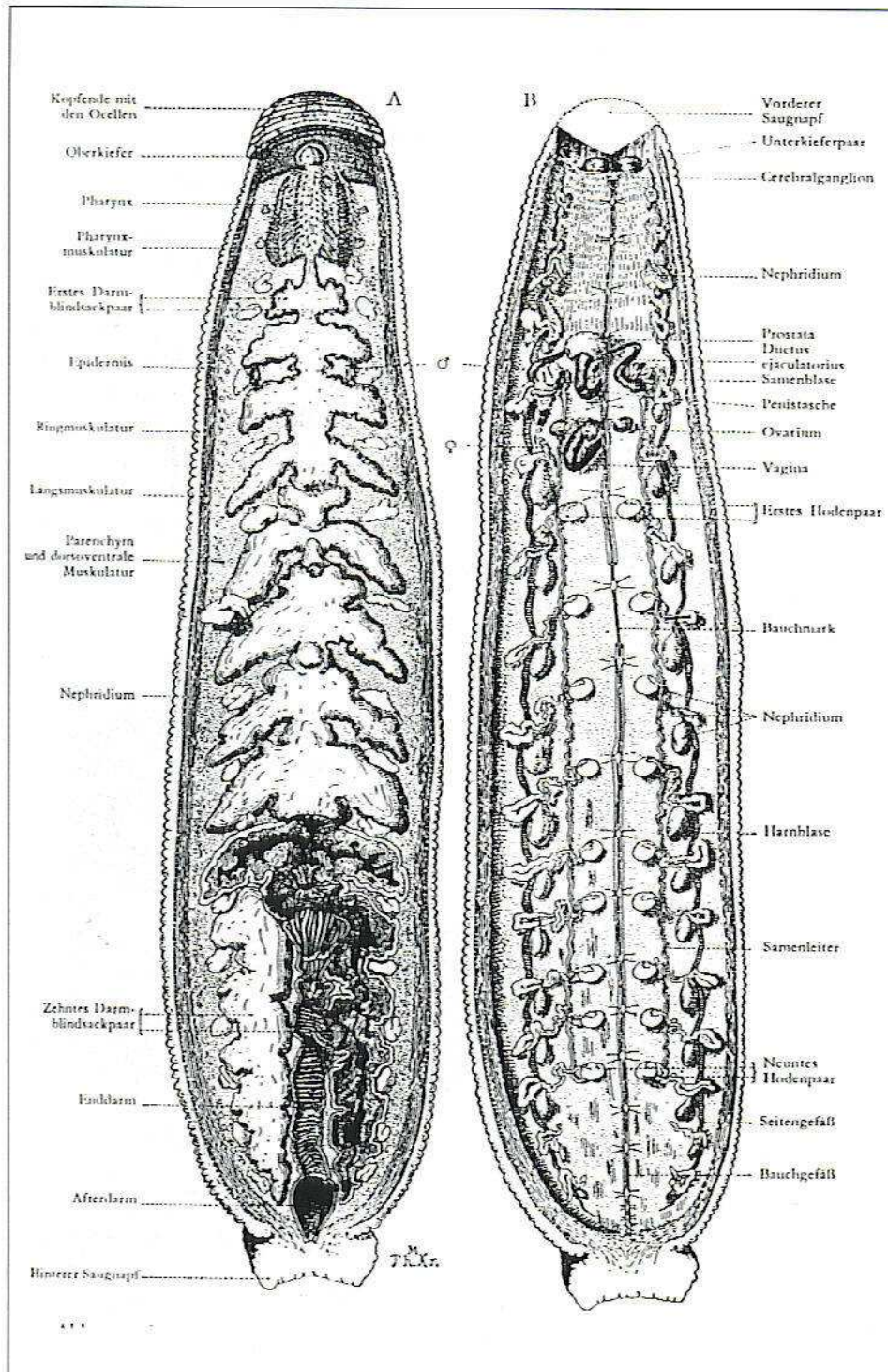
Die Wirkung der Blutegeltherapie bei symptomatischer Gonarthrose wurde zum ersten Mal in einer verblindeten placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Deren Ergebnisse haben eine ähnliche Aussage wie die der vorhergehenden Studien, haben aber durch das verbesserte Studiendesign und die größere Probandenzahl eine höhere Validität.

Die Behandlung mit Blutegeln ist eine Option, welche in den Stadien III und IV der Gonarthrose einen Versuch wert ist. Bei geringen Risiken und Nebenwirkungen sind beachtliche Erfolge möglich. Besonders die Schmerzsituation bessert sich, die Patienten erlangen ihre Beweglichkeit zurück und können ihren Schmerzmittelverbrauch reduzieren. Beim Sport- und Freizeitverhalten ist dagegen nur eine geringe Besserung zu erwarten. Eine Wiederholung der Therapie nach vier Wochen verstärkt den Erfolg in Intensität und Wirkungsdauer.

Im Verlauf der Untersuchungen hat sich die Blutegeltherapie als eine trotz ihres ungeklärten Wirkungsmechanismus akzeptierte, gut verträgliche, ohne größeren Aufwand durchführbare und preiswerte Methode erwiesen. Ursache und Grenzen ihrer heilsamen Wirkung sollten daher unter optimierten Bedingungen und in größerem Umfang näher erforscht werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1



A – Der Darm in seinem hinteren Teil teilweise aufgeschnitten

B – Nach Wegnahme des Darms

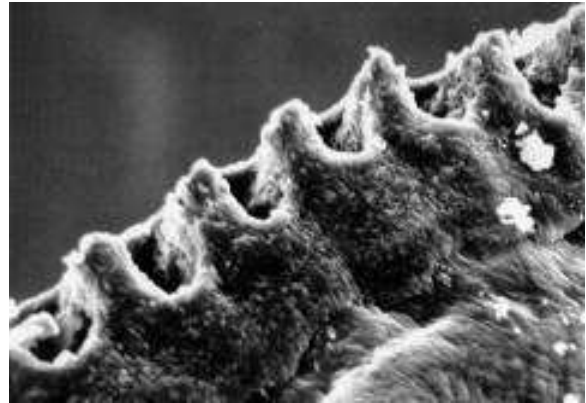
[Quelle: Müller 2000]

Abb. 2



Saugnapf mit Mundhöhle

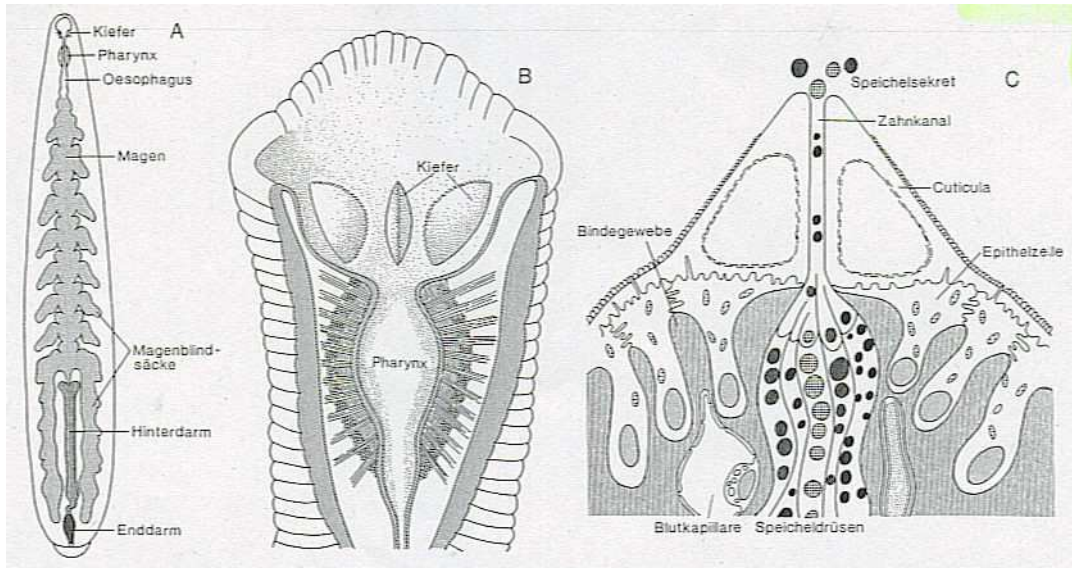
Abb. 3



Zahnreihe

[Quelle: Dr. Carsten Morkel, www.umweltgutachten.com/fotos/html]

Abb. 4



A) Darm

B) Saugnapf, Mundhöhle, Kiefer und Pharynx

C) distaler Kieferbereich mit Ausleitungskanal der Speicheldrüsen innerhalb eines Zahns
[Quelle: Westheide & Rieger 1996]

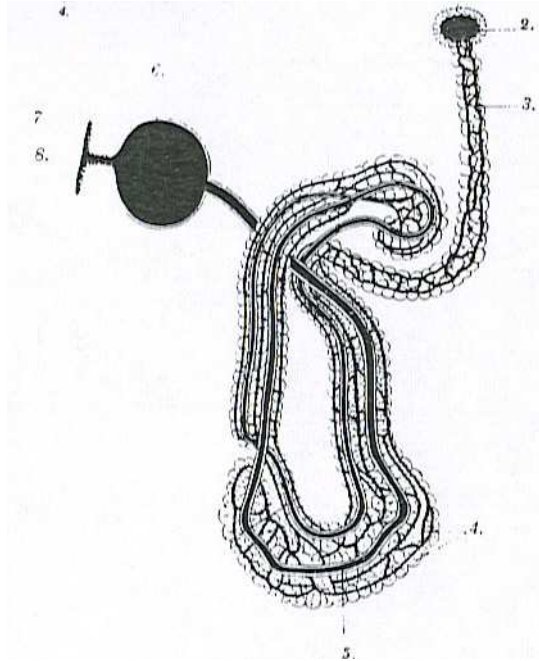
Abb. 5



Y-förmige Wunde

[Quelle: Geoff Tompkinson/Science Photo Library]

Abb. 6



Nephridium eines medizinischen Blutegels.

1. Wimpertrichter

2. dessen Hohlraum

3. - 5. Kanäle

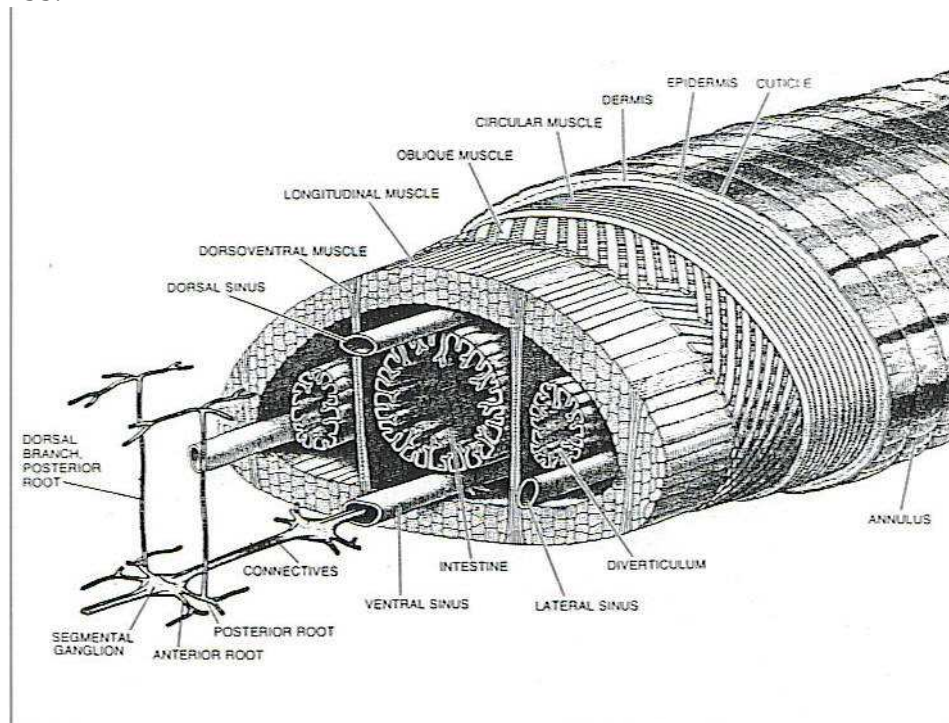
6. Blase

7. Epidermis

8. Öffnung des Nephridiums

[Quelle: Wesenberg-Lund 1939]

Abb. 7



Muskeln und Nervensystem des Blutegels.

[Quelle: Nicholls & van Essen 1974]

Abb. 8



Behandlung eines Königs mit Blutegeln

[Quelle: http://www.blutegel-online.com/index.php?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=3&85c6a4b3e3c2fdd5da94dd995ba18b4c=d9e31ab6b92f317573a5b6aab888ca4b]

Abb. 9



Aufbewahrung und Ansetzen von Blutegeln

[Quelle: van den Bossche 1639)]

Abb. 10



Krawatte mit Paisley-Muster

[Quelle: www.shopetto.de/krawatten/krawatten-blau.html]

Abb. 11



Ansetzen von Blutegeln (Gruppe BE1)

Abb. 12



Zweite Behandlung bei der Gruppe BE2

Abb. 13



Placebo-„Behandlung“ bei der Kontrollgruppe

Abb. 14



7. Literaturverzeichnis

- Adams, S. L. (1988). The medicinal leech. A page from the annelids of internal medicine. *Annals of Internal Medicine*, 109, 399-405
- Adams, J. F. & Lassen, L. F. (1995). Leech therapy for venous congestion following myocutaneous pectoralis flap reconstruction. *ORL-Head and Neck Nursing*, 13(1), 12-14
- Adams, L., Davey, S. & Scott, K. (2002). The DING protein: an autocrine growth-stimulatory protein related to the human synovial stimulatory protein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1586(3), 254-264
- Aëtius von Amida: Aëtii Amideni Libri medicinales V-VIII. In Alessandro Olivieri (Hrsg., 1935-1950) *Corpus Medicorum Graecorum*. Berlin: Akademie Verlag
- d'Agostino, M. A., Ayral, X., Baron, G., Ravaud, P., Breban, M. & Dougados, M. (2005). Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind-, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 53(2), 284-292
- Alexander von Tralles: *Libri duodecim, multo quam antea auctiores & integriores*. Herausgegeben von Ioannes Guinterius (1560), Lyon: A. Vincent
- Arbeitsgemeinschaft Biopraktik (AGBP, 2003). Richtlinie zur Blutegeltherapie. *Medical Consult Newsletter* 604
- Arnold von Villanova: *Arnaldi Villanovani Philosophi et Medici summa Opera omnia. Cum Nicolai Taurelli Medici et Philosophi in quosdam libris Annotationibus*. Basel 1585
- Aschner, B. (1922). Die praktische Bedeutung der Lehre vom Habitus und die Renaissance der Humoralpathologie als therapeutische Konsequenz der Konstitutionslehre. *Wiener klinische Wochenschrift*, 35, 73-77, 107-109
- Audin-Rouviere, J.-M.: *Plus de sangsues!* 3. Auflage, Paris 1827
- Augenio, Orazio: *De ratione curandi per sanguinis missionem libri decem*. Venedig 1597
- Avicenna: *Liber Canonis*. Venedig 1507, Nachdruck Hildesheim: Georg Olms Verlag, 1964
- Bachmann, R. M. (1989). *Naturheilverfahren für die ärztliche Praxis. Band 1: Die Methoden*. Erlangen: Spitta
- Bapat, R. D., Acharya, B. S., Juvekar, S. & Dahanukar, S. A. (1998). Leech therapy for complicated varicose veins. *The Indian Journal of Medical Research*, 107, 281-284

- Baskowa, I. P., Nikonow, G.I. (1985). Destabilase – ein Enzym des Speicheldrüsensekrets der Medizinischen Blutegel hydrolysiert die Isopeptidbindungen im stabilisierten Fibrin. *Biochimija*, 50(3), 424-431
- Beer, A. M., Fey, S., Ciborovius, J. & Knorr, M. (2005). Drug exanthema in connection with trimethoprim and sulfamethoxazole treatment, triggered by leech therapy. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde*, 12(1), 32-36
- Bellamy, N., Buchanan, W. W., Goldsmith, C. H., Campbell, J. & Stitt, L. W. (1988). Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of Rheumatology*, 15(12), 1833-1840.
- Bellini, Lorenzo: *Opera omnia*. Venedig 1708
- Bhishagratna, K. K. (1963). *An English translation of The Sushruta Samhita based on the original Sanskrit Text, with a full and comprehensive introduction, additional texts, different readings, notes, comparative views, index, glossary and plates* (2. Auflage). Varanasi (Indien): Chowkhamba Sanskrit Series Office
- Blackshaw, S. E., Babington, E. J., Emes, R. D., Malek, J. & Wang, W. Z. (2004). Identifying genes for neuron survival and axon outgrowth in *Hirudo medicinalis*. *Journal of Anatomy*, 204(1), 13-24
- Bläsius, K. (1995) *Endoprothesen-Atlas Knie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Bodem, S. H. (1994). Bedeutung der Placebowirkung in der praktischen Arzneitherapie. *Pharmazeutische Zeitung*, 139(51/52), 4493
- Bossche, Willem van den: *Historica medica*. Brüssel, 1639
- Botallo, Leonardo: *De curatione per sanguinis missionem. De incidendae venae, cutis scarificandae, et hirudinum applicandarum modo*. Lyon 1577
- Bottenberg, H. (1935). *Die Blutegelbehandlung – ein vielseitiges Verfahren der biologischen Medizin*. Stuttgart-Leipzig: Hippokrates
- Bottenberg, H. (1948). *Die Blutegelbehandlung. Ein vielseitiges Verfahren der biologischen Medizin. Erläutert durch 71 Krankengeschichten*. (2. vollständig umgearbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Hippokrates
- Boureau, F., Schneid, H., Zeghari, N., Wall, R. & Bourgeois, P. (2004). The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(9), 1028-34

- Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O. & Peterson L (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 331(14), 889-895
- Broussais, F. J. V.: *Histoire des phlegmasies*. 2. Auflage, Paris 1816
- Brouwer, R., Jakma, T., Verhagen, A., Verhaar, J. & Bierma-Zeinstra, S. (2005). Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD004020
- Brunnengräber, R. & Petroianu G. (1991) Quo vadis, hirudo? Der Medizinische Blutegel gestern, heute und morgen. *Pharmazeutische Zeitung*, 136(24), 9-15
- Bryan, C. P. (Übersetzer, 1996). *The papyrus Ebers: oldest medical book in the world*. Chesapeake, VA: E C A Associates
- Buiting, A. G., Horbach, J. M. & Petit, P. L. (1990). An unusual hospital infection: *Aeromonas hydrophila* infection due to the use of leeches. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 134(43), 2103-2105.
- Burkart, A. & Imhoff, A. B. (2000). Synovialmembran. In D. Kohn (Hrsg.) *Das Knie* (S. 189-208). Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Bush, D., Fritz, H., Knight, C., Mount, J. & Scott, K. (1998). A hirudin-sensitive, growth-related proteinase from human fibroblasts. *Biological Chemistry*, 379(2), 225-29
- Caelius Aurelianus: *On acute diseases and on chronic diseases*. Herausgegeben von Israel E. Drabkin (1950), Chicago: The Chicago University Press
- Catterina, G. (1897). Sanguisughe e microbi. *Atti della Societa Veneto-Trentina di Scienze Naturali*, 3, 208-220
- Chalain, T. M. de (1996). Exploring the use of the medicinal leech: a clinical risk-benefit analysis. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 12(3), 165-172
- Chambron, P. (1938): *La sangsue medicinale (Hirudo medicinalis)*. *Conservation en officine. Applications medicales et veterinaires* (Diss.). Lyon: Trevoix
- Clesius, J.: *Beschreibung des medizinischen Blutegels, dessen Kennzeichen, Sitten, Anatomie und Fortpflanzung, dessen Nutzen als Heilmittel sowohl als besondern Vorteil für die Küche, nebst verschiedenen Manieren, selbige aufzufinden, aufzubewahren und anzusetzen*. Hadamar 1811
- Coniff, R. & Merkel, B. (1988). Die kleinen Arzthelfer. *Chancen*, 2, 58-66
- Derganc, M. & Zdravic, F., (1960). Venous congestion of flaps treated by application of leeches. *British Journal of Plastic Surgery*, 13, 187-192

- Deune, E. G., Rodriguez, E., Hatef, D. & Frassica, F. (2005). Arterialized venous flow-through flap for simultaneous reconstruction of a radial artery defect and palmar forearm soft-tissue loss from sarcoma resection. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 21(2), 85-91
- Dutton, W. F.: *Venesection. A brief summary of the practical value in disease.* Philadelphia 1916
- Dykes, I. M., Freeman, F. M., Bacon, J. P. & Davies, J. A. (2004). Molecular basis of gap junctional communication in the CNS of the leech *Hirudo medicinalis*. *Journal of Neuroscience*, 24(4), 886-94
- Egidy, H. E. von: *Die Blutegelzucht nach Ergebnissen der Erfahrung dargestellt, nächst ausführlicher Beschreibung des Blutegels, seiner Arten und Varietäten.* Zittau und Leipzig 1844
- Engelmann, F. (1909). Bedeutung des Blutegelextraktes für die Therapie der Eklampsie. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 56, 2203
- Eroglu, C., Hokelek, M., Guneren, E., Esen, S., Pekbay, A. & Uysal, O. A. (2001). Bacterial flora of *Hirudo medicinalis* and their antibiotic sensitivities in the Middle Black Sea Region, Turkey. *Annals of Plastic Surgery*, 47(1), 70-73
- Esser, H. J.: *Die Geschichte des Aderlasses* (Diss.). Halle 1872
- Evans, J., Lunnis, P. J., Gaunt, P. N. & Hanley, D. J. (1990). A case of septicaemia due to *Aeromonas hydrophila*. *British Journal of Plastic Surgery*, 43(3), 371-372
- Fabrizio (ab Acquapendente), Girolamo: *Opera chirurgica in pentateuchum et operationes chirurgicas distincta.* Padua 1666
- Fee, A. L. A.: *Cours d'histoire naturelle pharmaceutique, ou des substances usitées dans la thérapeutique, les arts et l'économie domestique.* Paris 1828
- Fermond, C.: *Monographie des sangsues medicinales, contenant la description, l'éducation, la conservation, la reproduction, les maladies, l'emploi, le degorgement et le commerce de ces annelids, suivie de l'hygiène des marais a sangsues.* Paris 1854
- Fernel, Jean: *Therapeutices universalis, seu medendi rationis, libri septem.* Leiden 1644
- Foreest, Pieter van: *Observationum et curationum medicinalium libri XXXII.* Leiden 1590-1606
- Fritz, H., Gebhardt, M., Meister, R. & Fink, E. (1971). In H. Fritz & H. Tschesche (Hrsg.) *Proceedings of the international research conference on proteinase inhibitors* (S. 271-280). Berlin: Walter de Gruyter

- Frodel, J. L. Jr., Barth, P. & Wagner, J. (2004). Salvage of partial facial soft tissue avulsions with medicinal leeches. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 131(6), 934-939
- Galenos von Pergamon: *Opera omnia*. Herausgegeben von Karl Gottlob Kühn (20 Bände, 1821-1833), Leipzig: K. Knobloch; Nachdruck Hildesheim: Georg Olms Verlag 1964/65
- Gideroglu, K., Yildirim, S., Akan, M. & Akoz, T. (2003). Immediate use of medicinal leeches to salvage venous congested reverse pedicled neurocutaneous flaps. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 37(5), 277-282
- Girardet, E.: Contribution a l'étude des émissions sanguines par les sangsues (Diss.). Lausanne 1908
- Goethe, J. W. (1808). *Faust – Der Tragödie erster Teil*. Stuttgart: Philipp Reclam jun. Verlag (gedruckt 1966)
- Golden, M. A., Quinn, J. J. & Partington, M. T. (1995). Leech therapy in digital replantation. *AORN Journal*, 62(3), 364-372
- Grahame, R. & Pyeritz, R. E. (1995). The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. *British Journal of Rheumatology*, 34(2), 126-131
- Greiling, H. (1979). Neuere Untersuchungen zur Pathobiochemie der Arthrose und ihrer medikamentösen Behandlung. In Dettmer et al. (Hrsg.) *Die Kniegelenkarthrose* (S. 27-48). München: Luitpold-Werk
- Griese, G. F. L.: *Über die richtige Anwendung des Aderlasses nebst einer Diagnose des asthenischen Charakters einer Krankheit*. Braunschweig 1804
- Grzimek, B. (Hrsg., 1971). *Grzimeks Tierleben. Enzyklopädie des Tierreichs, Band1: Niedere Tiere*, (unveränderter Nachdruck, 1993). München: DTV
- Gureren, E., Erolu, L., Akba, H., Uysal, O. A., Hokelek, M. & Erolu, C. (2000). The use of *Hirudo medicinalis* in nipple-areolar congestion. *Annals of Plastic Surgery*, 45(6), 679-681
- Haggart, G. E. (1940). The surgical treatment of degenerative arthritis of the knee joint. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 22, 717-729
- Harris, C. M. (1984). Seasonal variations in depression and osteoarthritis. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 34(265), 436-439

- Häuselmann, H. J., Muff, L. & Stucki, G. (1996). Gonarthrose – Beurteilung und konservative Therapie. *Therapeutische Umschau*, 53(10), 732-737
- Haycraft, J. B. (1884): Über die Einwirkung eines Sekretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* (Leipzig), 18, 209-217
- Heisler, A. (1937). Vom ärztlichen Beobachten. Gastvorlesungen eines Landarztes an einer medizinischen Universitätsklinik (Freiburg i. Br.). *Münchner Medizinische Wochenschrift*, 84(17), 846
- Helmont, Jan Baptist van: *Opera omnia*, Hrsg. Michael Bernhard Valentini, Frankfurt 1707
- Henderson, H. P., Matti, B., Laing, A. G., Morelli, S. & Sully, L. (1983). Avulsion of the scalp treated by microvascular repair: the use of leeches for post-operative decongestion. *British Journal of Plastic Surgery*, 36(2), 235-9
- Heun, Johannes: *De hirudinum usu et efficacia in medicina tractatus*. Greifswald 1652
- Hildegard von Bingen (1150/58). *Ursachen und Behandlung der Krankheiten* („Causae et Curae“, 2. Auflage, 1980), Heidelberg: Karl F. Haug Verlag
- Hippokrates von Kos: *Œuvres complètes d'Hippocrate. Traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions*. Herausgegeben von Emile Littré (10 Bände, 1839-1861), Paris: J. B. Baillière, Nachdruck Amsterdam: Adolf M. Hakkert 1961/62
- Hoaglund, F. T., Yau, A. C. M. C. & Wong, W. L. (1973). Osteoarthritis of the hip and other joints in Southern Chinese in Hong Kong. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 55(3), 545-557
- Hochberg, M. C., Altmann, R. D., Brandt, K. O., Clark, B. M., Dieppe, P. A., Griffin, M. R., Moskowitz, R. W. & Schnitzer, T. J. (1995). Guidelines for the medical management of knee osteoarthrosis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis and rheumatism*, 38(11), 1541-1546
- Hochberg, M. C., Altman, R. D., Brandt, K. D. & Moskowitz, R. W. (1997). Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations of a task force of the Osteoarthritis Research Society International. *The Journal of Rheumatology*, 24(4), 792-794
- Hochberg, M. C. (2003). Multidisciplinary integrative approach to treating knee pain in patients with osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*, 139(9), 781-783

- Hohenstein, K. A. & Shain, D. H. (2004). Changes in gene expression at the precursor → stem cell transition in leech. *Stem Cells*, 22(4), 514-21
- Horn, G.: *An entire new treatise on leeches, wherein the nature, properties, and use of that most singular a valuable reptile, is most clearly set forth*. London 1798
- Hough, A. J., Banfield, W. G. & Sokoloff, L. (1976). Cartilage in hemophilic arthropathy. Ultrastructural and microanalytical studies. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 100(2), 91-96
- Insall, J. (1974). The Pridie debridement operation for osteoarthrosis of the knee. *Clinical Orthopaedics and related Research*, (101), 61-67
- Isgar, B. & Turner, A. G. (1989). Large scrotal haematoma treated with medicinal leeches. *British Journal of Urology*, 64(5), 549-550
- Jackson, J. P. (1958). Osteotomy for osteoarthritis of the knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 40-B, 826
- Jaenicke, J. (2002). Information zum Thema Blutegel. *Apotheken-Umschau*, 01.05.2002
- Jahn, T. (Hrsg., 1977). *Brehms Neue Tierenzyklopädie, Band 12: Wirbellose*, Freiburg: Herder
- Jakobi, K. (1904). Über Hirudin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 33, 1786-1787
- Jerosch, J. & Heisel, J. (1999). *Knieendoprothetik*. Berlin: Springer Verlag
- Johnson, J. R.: *A treatise on the medicinal leech; including its medical and natural history, with a description of its anatomical structure; also, remarks upon the diseases, preservation and management of leeches*. London 1816
- Katholische Bibelanstalt GmbH, Stuttgart (1980). *Die Bibel – Einheitsübersetzung*. Freiburg: Herder
- Kellgren, J. H., Lawrence, J. S. & Aitken-Swan, J. (1953). Rheumatic complaints in an urban population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 12, 5-15
- Kellgren, J. H. & Lawrence, J. S. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), 494-502
- Kessler, S., Lang, S., Puhl, W. & Stöve, J. (2003). Der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score - ein Funktionsfragebogen zur Outcome-Messung in der Knieendoprothetik. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 141(3), 277-282
- Kim, H. K., Moran, M. E. & Salter, R. B. (1991). The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 73(9), 1301-1315

- Knolz, J. J.: *Naturhistorische Abhandlung über die Blutegel und ihren medicinischen Gebrauch*. Wien 1820
- Kubo, T., Yano, K. & Hosokawa, K. (2002). Management of flaps with compromised venous outflow in head and neck microsurgical reconstruction. *Microsurgery*, 22(8), 391-395
- Kubelka, W. & Länger, R. (2001). *Phytokodex – Pflanzliche Arzneispezialitäten aus Österreich* (2. Auflage). Gablitz: Krause & Pachernegg Verlag
- Kuppe, K.-O. (1955) *Der Blutegel in der ärztlichen Praxis*. Stuttgart: Hippokrates
- Kuzmanowa, S. I. (2003). Treatment of knee osteoarthritis by arthroscopic synovectomy and debridement of cartilage lesions - late results. *Folia Medica (Plowdiw)*, 45(3), 66-72
- Kvist, J., Ek, A., Sporrstedt, K. & Good, L. (2005). Fear of re-injury: a hindrance for returning to sports after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 13(5), 393-397
- Lawrence, J. S. & Sebo, M. (1980). The geography of osteoarthritis. In G. Nuki (Hrsg.) *The aetiopathogenesis of osteoarthritis* (S. 155-183). Tunbridge Wells (Kent): Pitman
- Lent, C. M. & Dickinson, M. H. (1988). The neurobiology of feeding in leeches. *Scientific American*, 258(6), 98-103
- Leuze, A. M. (1937). Die Blutegelbehandlung in der Heilstätte. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 84(17), 643-645
- Lineaweaver, W. C. (1991). *Aeromonas hydrophila* infections following clinical use of medicinal leeches: a review of published cases. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2(1), 201-203
- Loew, D. (2002). Phytoanalgetika und Phytoantiphlogistika. In *IGAS-Transactions*, 2, 58-60
- Lu, W. H., Qiu, F. J. & Wang, Z. M. (2001). Preliminary studies on process and ultramicro-pulverization on pharmacodynamics of Leech. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi – China Journal of Chinese Materia medica*, 26(4), 241-244
- Mainardi, C. L., Levine, P. H., Werb, Z. & Harris, E. D. (1978). Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis and Rheumatism*, 21(1), 137-144
- Manuilis, O. I. (1985). Fatal blood loss caused by leeches. *Sudebno-meditsinskaia Ekspertiza*, 28(1), 50

- Markwardt, F. (1955). Untersuchungen über Hirudin. *Naturwissenschaften*, 42, 537-538
- Markwardt, F. (1957). Die Isolierung und chemische Charakterisierung des Hirudins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 308(2-4), 147-156
- Massaria, Alessandro: *Disputationes duae, altera de scopis mittendi sanguinem cum generaliter, tum speciatim in febris; altera de purgatione in principio morborum*. Venedig 1588
- Meglitsch, P. A. (1967). *Invertebrate Zoology*. Oxford: Oxford University Press
- Mehler, H. A. & Keppler, H. (1986). *Wie mache ich mich als Heilpraktiker selbständig*. Bonn: Verlag Norman Rentrop
- Menage, M. J. & Wright, G. (1991). Use of leeches in a case of severe periorbital haematoma. *The British Journal of Ophthalmology*, 75(12), 755-756
- Mercado, Luiz de: *Opera omnia, in quattuor tomos divisa*. Frankfurt 1608
- Michalsen, A., Deuse, U., Esch, T., Dobos, G. & Moebus, S. (2001). Effect of leech therapy (*Hirudo medicinalis*) in painful osteoarthritis of the knee: a pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(10), 986
- Michalsen, A., Moebus, S., Spahn, G., Esch, T., Langhorst, J. & Dobos, G. J. (2002). Leech therapy for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: results and implications of a pilot study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 8(5), 84-88
- Michalsen, A., Klotz, S., Lüdtke, R., Moebus, S., Spahn, G. & Dobos, G. J. (2003). Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 139, 724-730
- Milz, F., Pollmann, A., Schirmer, K.-P. & Wiesenauer, M. (1998). *Naturheilverfahren bei orthopädischen Erkrankungen*. Stuttgart: Hippokrates Verlag
- Mineo, M., Jolley, T. & Rodriguez, G. (2004). Leech therapy in penile replantation: a case of recurrent penile self-amputation. *Urology*, 63(5), 981-983
- Mizel, S. B., Dayer, J. M., Krane, S. M. & Mergenhagen, S. E. (1981). Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 78(4), 2474-2477
- Mortenson, B. W., Dawson, K. H. & Murakami, C. (1998). Medicinal leeches used to salvage a traumatic nasal flap. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(6), 462-464

- Moser, M., Auerswald, E., Mentele, R., Eckerskorn, C., Fritz, H. & Fink, E. (1998). Bdelastasin, a serine protease inhibitor of the antistasin family from the medical leech (*Hirudo medicinalis*) - primary structure, expression in yeast, and characterisation of native and recombinant inhibitor. *European Journal of Biochemistry*, 253(1), 212-220
- Muller, A., Gunzel, D. & Schlue, W. R. (2003). Activation of AMPA/kainate receptors but not acetylcholine receptors causes Mg^{2+} influx into Retzius neurones of the leech *Hirudo medicinalis*. *The Journal of General Physiology*, 122(6), 727-739
- Müller, I. W. (1988). *Die Anfänge der Blutegeltherapie* (3. Auflage). Westerstede: Rolf-Dieter Plois Druckerei & Verlag
- Müller, I. W. (2000). *Handbuch der Blutegeltherapie*. Heidelberg: Karl F. Haug Verlag
- Munro, R., Hechtel, F. O. & Sawyer, R. T. (1989). Sustained bleeding after a leech bite in the apparent absence of hirudin. *Thrombosis and Haemostasis*, 61(3), 366-369
- Munro, R., Jones, C. P. & Sawyer, R. T. (1991). Calin – a platelet adhesion inhibitor from the saliva of the medicinal leech. *Blood, Coagulation and Fibrinolysis*, 2(1), 179-184
- Netter, P. (1984). Systematik der am Placeboeffekt beteiligten Faktoren und Beispiele für ihre statistischen Wirkungen und Wechselwirkungen. In Hippus, H., Überla, K., Laakmann, G. & Hasford, J. (Hrsg.). *Das Placebo-Problem*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag
- Nicholls, J. G. & van Essen, D. (1974). The nervous system of the leech. *Scientific America*, 230(1), 38-48
- Niethard, F. U. & Pfeil, J. (1997) *Duale Reihe Orthopädie* (3. Auflage). Stuttgart: Hippokrates Verlag
- Nikandros von Kolophon: *Nicander – The poems and poetical fragments*. Herausgegeben von A. S. F. Gow & A. F. Scholfield (1953), Cambridge: Cambridge University Press
- Oreibasios von Pergamon: *Collectionum medicarum reliquiae*. Herausgegeben von Johannes Raeder (4 Bände, 1928-33), Leipzig: B. G. Teubner Verlag
- Ouderkirk, J. P., Bekhor, D., Turett, G. S. & Murali, R. (2004). *Aeromonas meningitis* complicating medicinal leech therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 38(4), e36-37
- Paradowski, P. T., Englund, M., Roos, E. M. & Lohmander, L. S. (2004). Similar group mean scores, but large individual variations, in patient-relevant outcomes over 2 years in meniscectomized subjects with and without radiographic knee osteoarthritis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1), 38
- Paré, Ambroise: *Oeuvres*. Paris 1585, Nachdruck Lyon: Edition du Fleuve 1962

- Pereira, J. A., Greig, J. R., Liddy, H., Ion, L. & Moss, A. L. (1998). Leech-borne *Serratia marcescens* infection following complex hand injury. *British Journal of Plastic Surgery*, 51(8), 640-641
- Perletti, G., Marras, E., Dondi, D., Grimaldi, A., Tettamanti, G., Valvassori, R. & De Eguileor, M. (2003). Assessment of the biological activity of an improved naked-DNA vector for angiogenesis gene therapy on a novel non-mammalian model. *International Journal of Molecular Medicine*, 11(6), 691-696
- Pirogow, N. I.: Grundlagen der allgemeinen Militärchirurgie (Начала общей военно-полевой хирургии). Heidelberg 1864
- Plinius Secundus, Gaius: *C. Plinii Secundi Naturalis historiae libri XXXVII*. Herausgegeben von Ludwig Jahn & Karl Mayhoff (6 Bände, 1892-1909), Leipzig: B. G. Teubner Verlag, Nachdruck Stuttgart: B. G. Teubner Verlag 1967
- Pressel, T., V Lewinski, G., Kohn, D. & Wirth, C. J. (2005). Der Meniskusersatz mit autologer Quadrizepssehne – eine Langzeitanalyse. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 143(1), 42-47
- Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch* (258. Auflage, 1998). Berlin: Walter de Gruyter Verlag
- Pühler, A., Regitz, M. & Schmid, R. D. (Hrsg., 2000). *Römpf Kompakt Lexikon Biochemie und Molekularbiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Raubenheimer, O. (1923). Leeches – how to dispense them. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 12, 338-340
- Reichel, H. (2000). Arthrose. In D. Kohn (Hrsg.) *Das Knie* (S. 221-277). Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Riede, U. N. & Schaefer, H. E. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pathologie*, (3. Auflage, 1992). Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Rigbi, M., Levy, H., Eldor, A., Iraqi, F., Teitelbaum, M., Orevi, M., Horovitz, A. & Galun, R. (1987). The saliva of the medicinal leech *Hirudo medicinalis* II. Inhibition of platelet aggregation and of leucocyte activity and examination of reputed anaesthetic effects. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 88(1), 95-98
- Roos, E. M., Roos, H. P., Lohmander, L. S., Ekdahl, C. & Beynon, B. D. (1998). Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 28(2), 88-96

- Roos, E. M., Roos, H. P., Ekdahl, C. & Lohmander, L. S. (1998). Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - validation of a Swedish version. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 8(6), 439-448
- Sack, K. (1997) Monarthrititis: differential diagnosis. *The American Journal of Medicine*, 102(1A), 30-34
- Sawyer, R. T. (1986). *Leech Biology and Behaviour*. Oxford: Oxford University Press
- Schaller, A. (2001). Vom Aderlassen, Schröpfen und Blutegelsetzen. *Biologische Umschau*, 01
- Schmucker, J. L. (1784). Historisch-practische Abhandlung vom medicinischen Gebrauche der Blutegel. *Vermischte chirurgische Schriften IV*, 1. Teil, 87-132
- Schneider, P. J.: *Die Haematomanie des ersten Viertels des neunzehnten Jahrhunderts oder der Aderlaß in historischer therapeutischer und medizinisch polizeilicher Hinsicht*. Tübingen 1827
- Schöpfer, C.: *Der medizinische Blutegel (Hirudo medicinalis)*. 2., verbesserte Auflage, Quedlinburg 1841
- Schtschegolew, G. G. & Fjodorowa, M. S. (1955). *Der Medizinische Blutegel und seine Anwendung*. Moskau
- Schtschekotow, G. M. (1980). Use of leeches in varicose veins. *Wojenno-Meditzinskij Shurnal*, (3), 68
- Scott, K. (2002). Is hirudin a potential therapeutic agent for arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 561-562
- Seemüller, U., Meier, M., Ohlsson, K., Müller, HP. & Fritz H (1977). Isolation and characterisation of a low molecular weight inhibitor (of chymotrypsin and human granulocytic elastase and cathepsin G) from leeches. *Hoppe Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 358(9), 1105-1107
- Sharow, D. G. (2003). *Geheimnisse der Hirudotherapie*. Rostow am Don: Fjeniks (Phoenix)
- Simon, F. A.: *Der Vampirismus im neunzehnten Jahrhundert oder über wahre und falsche Indikation zur Blutentziehung nicht mit Bezug auf Ernst von Grossi's tragischen Tod nach neunmaligen Aderlässen innerhalb sechs Tagen*. Hamburg 1830
- Smeets, I. M. & Engelberts I. (1995). The use of leeches in a case of post-operative life-threatening macroglossia. *The Journal of Laryngology and Otology*, 109(5), 442-444
- Smith, J. W. (1990). Infectious arthritis. *Infectious disease clinics of North America*, 4(3), 523-538

- Stanelli, R.: *Über Blutegel und Blutegelzuchtanlagen*. Berlin 1863
- Starke, K. (1989). The beginnings of hirudin. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(3), 99
- Steadman, J. R., Rodkey, W. G., Briggs, K. K. & Rodrigo, J. J. (1999). The microfracture technique to treat full thickness articular cartilage defects of the knee. *Der Orthopäde*, 28(1), 26-32
- Stucki, G., Meier, D., Stucki, S., Michel, B. A., Tyndall, A. G., Dick, W. & Theiler, R. (1996). Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthroseindex. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 55(1), 40-9
- Sylvius, Franciscus de le Boë: *Opera Medica, tam hactenus inedita, quam variis locis et formis edita; nunc certo vero ordine disposita, et in unum volumen redacta*. Editio altera correctior et emendatior. Amsterdam 1680
- Talbi, M., Stussi, J. D. & Meley, M. J. (2001). Microsurgical replantation of a totally amputated ear without venous repair. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 17(6), 417-420
- Telo, W. & Panciroli, E. (1954). Clinical observations on two rare cases of local hypersensitivity to application of leeches. *Il Policlinico. Sezione Pratica*, 61(50), 1674-1679
- Termier, NN (1922). Traitement abortif des phlebitis chirurgicales avec lever precoce. 31. Congres français de Chirurgie: S. 949
- Termier, NN (1925). Du Traitement abortif des phlebitis chirurgicales et obstetricales par l'hirudinisation (piques de sangsues). 34. Congres français de Chirurgie, S. 434-436
- Tettamanti, G., Grimaldi, A., Rinaldi, L., Arnaboldi, F., Congiu, T., Valvassori, R. & de Eguileor, M. (2004). The multifunctional role of fibroblasts during wound healing in *Hirudo medicinalis* (Annelida, Hirudinea). *Biology of the Cell*, 96(6), 443-455
- Thiele, A.: *Blutentziehungen, insbesondere der Aderlaß, ihre Technik und Anwendung in der modernen Therapie*. Leipzig 1896
- Thomas, C. *Histopathologie* (12. Auflage, 1998). Stuttgart: Schattauer Verlag
- Thorndike, T. W. (1927). A history of bleeding and leeching. *Boston Medical and Surgical Journal*, 197(12), 473-477
- Thorwald, J. (1962). *Science and Secrets of Early Medicine: Egypt, Babylonia, India, China, Mexico, Peru*. London: Thames & Hudson

- Tishler, M., Rosenberg, O., Levy, O., Elias, I. & Amit-Vazina M (2004). The effect of balneotherapy on osteoarthritis. Is an intermittent regimen effective? *European Journal of Internal Medicine*, 15(2), 93-96
- Troum, S. & Floyd, W. E. 3rd (1995). Upper extremity replantation at a regional medical center: a six-year review. *The American Surgeon*, 61(9), 836-839
- Tukmachi, E., Jubb, R., Dempsey, E, & Jones, P. (2004). The effect of acupuncture on the symptoms of knee osteoarthritis - an open randomised controlled study. *Acupuncture in Medicine*, 22(1),14-22
- Uehlinger, E. (1953). Gelenkveränderungen im höheren Lebensalter. *Zeitschrift für Rheumaforschung*, 12, 34
- Valkenburg, H. A. (1968). Observer variance and prevalence of rheumatic arthritis and osteoarthroses in a longitudinal population study in the Netherlands. In Bennett, P. H. & Wood, P. N. H. (Hrsg.). *Population studies of the rheumatic diseases*, Amsterdam: Excerpta medica
- Waddell, D. D., Cefalu, C. A. & Bricker, D. C. (2005). A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain: 12-month patient follow-up. *The Journal of Knee Surgery*, 18(1), 7-15
- Watson, G.: *De hirudine* (Diss.). Edinburgh 1813
- Welsh, B.: *A practical treatise on the efficacy of bloodletting in the epidemic fever of Edinburgh*. Edinburgh 1819
- Wenning, A., Cymbalyuk, G. S. & Calabrese, R. L. (2004). Heartbeat Control in Leeches. I. Constriction Pattern and Neural Modulation of Blood Pressure in Intact Animals. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 382-396
- Weseloh, G. & Liebig, K. (1983). Therapeutische Aspekte bei degenerativen Gelenkschäden. *Der Orthopäde*, 12(2), 127-134
- Wesenberg-Lund, C. (1939). *Biologie der Süßwassertiere: Wirbellose Tiere*. Wien: Julius Springer Verlag
- Westheide, W. & Rieger, R. (Hrsg., 1996): *Spezielle Zoologie, 1. Teil: Einzeller und Wirbellose Tiere*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag
- Whitaker, I. S., Izadi, D., Oliver, D. W., Monteath, G. & Butler, P. E. (2004). *Hirudo medicinalis* and the plastic surgeon. *British Journal of Plastic Surgery*, 57(4), 348-53
- Whitaker, I. S., Rao, J., Izadi, D. & Butler, P. E. (2004). *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(2), 133-137

- Wiedemann, J. (2004). Kleine Vampire in Aktion. *Reiter und Pferde*, 6, 58-62
- Windeler, J. (1998). Was ist der Placebo-Effekt? *Skeptiker – Zeitschrift für Wissenschaft und kritisches Denken*, 3, 98-103
- Zacuto, Abraham: *De praxi medica admiranda libri tres*. Amsterdam 1634
- Zubritskij, V. I. (1960). On the treatment of priapism with leeches. *Urologija (Moskau)*, 25, 61-62

8. Danksagung

Ich möchte einigen Personen für ihre Hilfe und Unterstützung danken, ohne die ich diese Dissertation gar nicht oder zumindest nicht in dieser Form hätte vorlegen können.

Mein besonderer Dank gilt

- Meinen Eltern für ihren geistigen Beistand sowie dafür, daß sie in den vergangenen Jahren so oft meine nicht immer erträgliche Laune erduldet haben.
- Meinem Großvater, der nicht daran gezweifelt hat, daß er den Tag meiner Promotion noch erlebt, aber leider im Januar 2006 verstorben ist, sowie meiner Großmutter, die selbst nicht daran geglaubt hat, diesen Tag noch zu erleben.
- Professor Dr. med. Fritz-Uwe Niethard für die Überlassung des Themas, das meinen medizinischen und auch allgemeinen Horizont so nachhaltig erweitert hat, sowie die Möglichkeit, an der Orthopädischen Klinik in Aachen die für meine Studie grundlegenden Anwendungen durchzuführen.
- Meinem Betreuer Dr. med. Stefan Andereya, welcher über vier Jahre lang immer wieder Teile seiner knapp bemessenen Freizeit geopfert hat, um mir zum erstrebten akademischen Titel und der Spezies *Hirudo medicinalis* zur Anerkennung in der orthopädischen Fachwelt zu verhelfen.
- Herrn Dr. rer. nat. Sven Stanzel vom Institut für Medizinische Statistik der RWTH Aachen, mit dessen kompetenter Anleitung ich es geschafft habe, die gesamte statistische Auswertung (fast) selbständig durchzuführen und überzeugende Ergebnisse zu erhalten.
- Meinen Freunden Sebastian Meinecke und Nils Wienand, die mir neben anderen EDV-Kenntnissen insbesondere die Geheimnisse von Microsoft Office Excel nahegebracht haben, ohne welche ich es niemals geschafft hätte, die zahlreichen Graphiken und Tabellen meinen Vorstellungen entsprechend zu erstellen. Gleiches gilt für den Anfang der Seitenzählung.
- Meiner langjährigen Mentorin Frau PD Dr. med Maria-Lieselotte Mlynek-Kersjes, die mir nicht nur zu meiner Dissertation manch guten Rat gegeben und mir wertvolle Einsichten in die Wege der Wissenschaft ermöglicht hat.

Den meisten Dank aber verdienen

- etwa 500 Blutegel, die für meine Studie nach getaner Arbeit in 70%igem Alkohol ihr Leben ließen.

9. Datenaufbewahrung

Erklärung nach § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung:

Hiermit erkläre ich, daß die dieser Dissertation zugrunde liegenden Originaldaten bei mir, ***Friedrich Stock, Kippenbergstr. 14, 04317 Leipzig*** hinterlegt sind.

10. Lebenslauf

14.1.1980	geboren in Tönisvorst (Kreis Viersen, Niederrhein)
1986 - 1990	Theodor-Heuss-Grundschule, Wesel
1990 - 1999	Konrad-Duden-Gymnasium, Wesel
4.6.1999	Abitur
1.8.1999 - 30.6.2000	Zivildienst im Altenheim Martinistift, Wesel (Seniorenbetreuung)
16.10.2000	Beginn des Medizinstudiums an der RWTH Aachen
Herbst 2002	Physikum
Herbst 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühjahr 2006	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
24.4.2006 – 25.3.2007	Praktisches Jahr im Luisenhospital und der Neurochirurgischen Universitätsklinik, Aachen
7.5.2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
27.7.2007	Erteilung der Approbation
Seit Mai 2008	Assistenzarzt am Institut für Humangenetik, Leipzig