

Aus der Stiftungsprofessur für klinische Naturheilkunde am
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Blutdrucksenkende Wirkung einer Eisenreduktion durch
Aderlass: Eine randomisiert-kontrollierte Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Roth (geb. Deichmann)

aus Würzburg

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhalt

1	Abstrakt	8
2	Abstract	9
3	Einleitung.....	10
4	Hintergrund.....	11
4.1	Arterielle Hypertonie	11
4.2	Aderlass	14
4.3	Studienlage zu Aderlass bei Bluthochdruck	21
5	Material und Methoden.....	24
5.1	Studiendesign.....	24
5.2	Studienziele	24
5.3	Statistik.....	25
5.4	Studienablauf	27
6	Ergebnisse	33
6.1	Studienpopulation.....	33
6.2	Baseline.....	35
6.3	Entwicklung der Hauptzielparameter	38
6.4	Entwicklung der Nebenzielparameter	39
6.5	Subgruppenanalyse.....	44
6.6	Unerwünschte Ereignisse	50
7	Diskussion	51
7.1	Fragestellung dieser Studie.....	51
7.2	Stärken und Schwächen.....	51
7.3	Subgruppen	54
7.4	Ausblick.....	60
8	Zusammenfassung.....	61
9	Literaturverzeichnis	63

10	Eidesstattliche Versicherung.....	69
11	Lebenslauf	70
12	Publikationsliste	71
13	Danksagung.....	72

Tabellen

Tabelle 1: Definition und Einteilung der arteriellen Hypertonie anhand des Blutdrucks.	11
Tabelle 2: Ferritin-Normwerte laut Herold (2018)	19
Tabelle 3: Demographie	35
Tabelle 4: Baseline – körperliche Untersuchung	35
Tabelle 5: Baseline – Hauptzielparameter	36
Tabelle 6: Baseline – Nebenzielparameter, Vitalparameter	37
Tabelle 7: Baseline – Nebenzielparameter, Laborparameter	37
Tabelle 8: Baseline – weitere Laborparameter	38
Tabelle 9: Entwicklung der Mittelwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung	39
Tabelle 10: Entwicklung der Nebenzielparameter	44
Tabelle 11: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei den Teilnehmenden mit Ferritin-Wert > 140 µg/l	45
Tabelle 12: Entwicklung der 24-Stunden-Mittelwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung bei den Teilnehmenden mit Ferritin-Wert > 140 µg/l	46
Tabelle 13: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei den Teilnehmenden jünger als 60 Jahre	47
Tabelle 14: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit BMI > 26 kg/m ²	48
Tabelle 15: Entwicklung der Werte der Ruhe-Blutdruckmessung bei Teilnehmenden männlichen Geschlechts	49
Tabelle 16: Entwicklung der Werte der Ruhe-Blutdruckmessung bei Teilnehmenden weiblichen Geschlechts	50
Tabelle 17: Verlauf der Laborparameter bei teilnehmender Person mit Anämie-Entwicklung	50

Abbildungen

Abbildung 1: Flow-Chart Studienablauf	27
Abbildung 2: Flow-Chart Studienpopulation	34
Abbildung 3: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte (systolisch) in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe	40
Abbildung 4: Einzelne Ruhe-Blutdruckmessungen (systolische Werte).	41
Abbildung 5: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte (diastolisch)..	42
Abbildung 6: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit Ferritin > 140 µg/l.	45
Abbildung 7: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden jünger als 60 Jahre	47
Abbildung 8: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit BMI > 26.	48
Abbildung 9: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden männlichen Geschlechts.	49

Abkürzungen und Symbole

♀	weibliches Geschlecht
♂	männliches Geschlecht
ABDM	ambulante Blutdrucklangzeitmessung
BMI	Body-Mass-Index [kg/m ²]
BMWS	Mittelwert aus drei Ruhe-Blutdruckmessungen, systolisch
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRF	Case Report Form; Fall-Berichtsbogen
et al.	et alii.; und andere
FeAST	Iron (Fe) and Atherosclerosis Study
ff.	folgende Seiten
GBD	Global Burden of Disease
Hb	Serum-Hämoglobin-Wert
HBV	Hepatitis B Virus
HDL	high density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
IL-6	Interleukin-6
KHK	chronisch ischämische Herzkrankheit / koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MCH	mean corpuscular hemoglobin; mittlerer Hämoglobingehalt von Erythrozyten
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration; mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
MCV	mean corpuscular volume; mittleres Erythrozytenvolumen
MPV	mean platelet volume; mittleres Thrombozytenvolumen

n	Anzahl
NaCl	Kochsalzlösung
o.a.	oder andere
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
p-Wert Grupp.vgl Δ	p-Wert des Vergleichs der Entwicklungen von Interventions- und Kontrollgruppe
p-Wert ΔV_0-V_2	p-Wert des gruppeninternen Vergleichs zwischen V0 und V2
RR dia	Mittelwert aus drei Ruhe-Blutdruckmessungen, diastolisch
RR sys	Mittelwert aus drei Ruhe-Blutdruckmessungen, systolisch
RR ²⁴ dia	24-Stunden-Mittelwert der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, diastolisch
RR ²⁴ sys	24-Stunden-Mittelwert der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, systolisch
S.	Seite
s.	siehe
v.Chr.	vor Christus
V0	Visite Null, Tag 0, Baseline, Studienbeginn
V1	Visite 1, Tag 42 \pm 5
V2	Visite 2, Tag 56 \pm 5, Studienende
vgl.	vergleiche
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
Δ	Differenz zwischen V0 und V2

1 Abstrakt

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Aderlass-Therapie auf den Blutdruck untersucht. In anderen Studien hatte es deutliche Hinweise darauf gegeben, dass Aderlass-Therapie oder Blutspende das kardiovaskuläre Risiko und den Blutdruck senken kann. Dieser Effekt wurde in der vorliegenden Studie erstmals mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung überprüft. Hierzu wurde eine monozentrische, randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie über acht Wochen mit parallelem Gruppenvergleich durchgeführt.

Verglichen wurde eine Interventionsgruppe (Aderlass-Gruppe) mit einer Kontrollgruppe (Warte-Gruppe). Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe erhielten zwei Aderlässe von ca. 500 ml Volumen im Abstand von sechs Wochen. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe erhielten das Angebot nach Studienende zur Ader gelassen zu werden (Wartelisten-Design), während des Beobachtungszeitraums erfolgte keine Intervention. Die Abschlussuntersuchung erfolgte acht Wochen nach der Einschlussuntersuchung.

Hauptzielparameter war die Entwicklung der Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach acht Wochen und zwei Aderlässen. Sekundäre Zielparameter waren systolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), diastolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), Herzfrequenz in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), Serum-Ferritin, Hämatokrit, Serum-Eisen, Triglyceride, LDL- Cholesterin und HDL-Cholesterin.

Es wurden definierte Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet, beispielsweise sollte der Ausgangsblutdruck der Teilnehmenden zwischen 140 und 159 mmHg systolisch und zwischen 90 und 99 mmHg diastolisch liegen und aktuell nicht medikamentös behandelt sein.

Es wurden insgesamt 60 Personen in die Studie eingeschlossen und randomisiert den Gruppen zugeordnet. Hiervon durchliefen 25 in der Interventions- und 28 in der Kontrollgruppe die Studie protokollgerecht. Insgesamt spiegelten sich die günstigen Effekte aus Vorstudien in dieser Studie nicht deutlich wider. In der Subgruppenanalyse zeigen sich jedoch interessante Tendenzen hinsichtlich der Wirksamkeit bei verschiedenen Personengruppen, eingeteilt nach initialem Ferritin-Wert, BMI, Alter und Geschlecht.

2 Abstract

This study is aimed at investigating the effectiveness of phlebotomy therapy for arterial hypertension. In previous studies strong indications had been found for phlebotomy or blood donation being beneficial to cardiovascular risk or arterial hypertension. This effect was inspected for the first time via 24-h ambulatory blood pressure measurement in this two-armed monocentric, randomized controlled intervention study over eight weeks.

An intervention group (phlebotomy group) was compared to a control group (waiting group). The intervention group participants had the first phlebotomy initially and another after an interval of six weeks, each constituting a volume of approximately 500 ml. The control group participants were offered a phlebotomy after the end of the study period (waiting list design). During the observation period, no intervention was conducted in the control group. The final examination took place eight weeks after the initial one.

Primary endpoint was the 24-h ambulatory blood pressure measurement in the control and intervention groups after eight weeks. Secondary endpoints included systolic blood pressure at rest (mean of a series of three measurements), diastolic blood pressure at rest (mean of a series of three measurements), heart rate at rest (mean of a series of three measurements), serum ferritin, hematocrit, serum iron, triglycerides, LDL cholesterol (= low density lipoprotein) and HDL cholesterol (= high density lipoprotein).

Inclusion and exclusion criteria were defined and applied. For example, the systolic blood pressure of participants at the outset of the study had to be between 140 and 159 mmHg and the diastolic blood pressure had to be between 90 and 99 mmHg. Hypertension had not to be currently treated by the application of medicines.

In total 60 people were included in this study and were randomly assigned to the intervention or control group. Of these, 25 individuals from the intervention group and 28 individuals from the control group went through the study in accordance with the above mentioned protocol. Overall, the positive effects identified in previous studies were not demonstrably reflected in this study. The 24-h ambulatory blood pressure decreased by 0.16 ± 7.2 mmHg (systolic) and 1.32 ± 4.82 mmHg (diastolic) in the intervention group and by 0.68 ± 5.22 mmHg (systolic) and 0.29 ± 3.87 mmHg (diastolic) in the control group. However, the subgroup analysis showed interesting tendencies regarding the effectiveness on different groups, classified by serum ferritin, BMI, age and sex.

3 Einleitung

Bluthochdruck ist einer der wichtigsten gesundheitlichen Risikofaktoren in Deutschland. Durch ihn und seine Folgen entstehen starke Einbußen an Lebensqualität und -jahren für die Bevölkerung und hohe finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem (vgl. Hintergrund, S 11 ff.).

Aderlass ist eines der ältesten und weitest verbreiteten Heilverfahren der Menschheitsgeschichte. Es ist ein einfach und kostengünstig durchführbares sowie – bei sachgerechter Durchführung – nebenwirkungsarmes Verfahren (vgl. S. 14ff.).

In bisher durchgeführten Studien zur Aderlass-Therapie haben sich Vorteile in Bezug auf den gemessenen Blutdruck, den Bedarf an Antihypertensiva und das kardiovaskuläre Risiko gezeigt (vgl. S. 21ff.) Allerdings wurde der Erfolg bezüglich des gemessenen Blutdruckes bisher noch nicht mittels der 24-Stunden-Blutdruckmessung verifiziert. Dies war Anlass für die vorliegende Arbeit.

Ziel dieser randomisiert-kontrollierten Studie war die Beantwortung der Frage, ob die Aderlass-Therapie bei Hypertoniker*innen¹ (Grad 1) einen günstigen Einfluss auf die Ergebnisse der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung im Vergleich zur Warte-gruppe hat. Darüber hinaus sollte die Wirkung auf die Ergebnisse der Ruhe-Blutdruck- und Herzfrequenz-Messung sowie auf Blutwerte des Eisen- und Fettstoffwechsels untersucht werden.

¹ *Anmerkung:* In der vorliegenden Arbeit wurde durch Verwendung des Sternchens im Sprachgebrauch versucht, im Interesse der Gleichstellung, alle Geschlechtsidentitäten mit zu nennen. Dies kann hier nur eingeschränkt erfolgen, da zum jetzigen Zeitpunkt in medizinischen Untersuchungen die Teilnehmenden standardmäßig binär in Männer und Frauen eingeteilt werden.

4 Hintergrund

4.1 Arterielle Hypertonie

4.1.1 Definition

Eine arterielle Hypertonie liegt vor, wenn bei einem Menschen wiederholt systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg oder diastolische Blutdruckwerte über 90 mmHg gemessen werden (vgl. Tabelle 1). Nach den Leitlinien der *European Society of Hypertension (ESH)* und der *European Society of Cardiology (ESC)* von 2013 übertrifft bei Überschreiten jener Werte der Nutzen einer Reduktion des Blutdruckes durch medikamentöse Therapie das Risiko dieser Therapie für die Betroffenen. In der 24-Stundenblutdruckmessung (ABDM, ambulante Blutdrucklangzeitmessung) gelten 130 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch als Grenzwerte, da hier die physiologische Nachtabsenkung des Blutdruckes mit einbezogen wird. Nachts sollten die Werte nicht höher als 120/70 mmHg liegen. Die nächtliche Blutdruckabsenkung sollte > 10 % des Tagesmittelwertes der ABDM liegen (vgl. Mancia et al. 2013).

Tabelle 1: Definition und Einteilung der arteriellen Hypertonie anhand des Blutdrucks.

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120 und	< 80
normal	120 – 129 und/oder	80 – 84
hoch-normal	130 – 139 und/oder	85 – 89
Hypertonie-Grad 1	140 – 159 und/oder	90 – 99
Hypertonie-Grad 2	160 – 179 und/oder	100 – 109
Hypertonie-Grad 3	> 180 und/oder	> 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 und	< 90

4.1.2 Prävalenz

Laut der Studie „*Gesundheit in Deutschland aktuell 2014/2015 European Health Interview Survey*“ hat ein Drittel der Erwachsenen (30,9 % der Frauen und 32,8 % der Männer) einen ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck (vgl. Robert Koch Institut 2014). Von den 70- bis 79-Jährigen sind sogar drei Viertel erkrankt (vgl. Robert Koch Institut 2015).

4.1.3 Ätiologie

Bei ca. 90 % aller Hypertoniker*innen liegt eine sogenannte primäre, essentielle oder idiopathische Hypertonie vor. Diese unterscheidet sich von der sekundären Hypertonie

dadurch, dass keine sekundären Ursachen vorliegen, wie ein Schlafapnoe-Syndrom, eine Nierenerkrankung (z.B. Nierenarterienstenose, Glomerulonephritis), eine Aortenisthmusstenose oder endokrine Ursachen (wie Hyperaldosteronismus, Hypercortisolismus, Hyperthyreose, Phäochromozytom oder Akromegalie). Die essentielle Hypertonie ist somit eine Ausschlussdiagnose. Die primäre Hypertonie ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer genetischen Komponente. Jedoch ist der Großteil der ursächlichen Faktoren dem ungesunden modernen Lebensstil geschuldet, mit Bewegungsmangel, kochsalzreicher Ernährung, Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Adipositas mit Insulinresistenz und Dyslipidämie, Stress und psychischer Belastung (vgl. Herold 2018: 300).

4.1.4 Symptome

Die Gefahr der arteriellen Hypertonie liegt unter anderem darin, dass sie oft symptomarm ist und viele Betroffene deshalb nichts von ihrer Erkrankung bemerken. So sind mögliche Symptome unspezifisch, wie etwa morgendliche Kopfschmerzen im Bereich des Hinterkopfes, Schlafstörungen, Schwindel, Palpitationen und Epistaxis. Häufig wird die Bluthochdruckerkrankung durch hausärztliche Gelegenheitsmessungen entdeckt (vgl. Herold 2018: 302).

4.1.5 Folgen

Die arterielle Hypertonie ist häufig vergesellschaftet mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus oder Nikotinkonsum, was sie noch gefährlicher macht. Zudem sind beispielsweise Arteriosklerose und Nierenerkrankungen sowohl Ursachen als auch Komplikationen von Bluthochdruck (vgl. Herold 2018: 300-303).

Bei der arteriellen Hypertonie gibt es vielfältige Komplikationen. Die hypertensive Krise bzw. der hypertensive Notfall sowie die maligne Hypertonie können lebensbedrohlich sein. Die Mehrzahl aller von Hypertonie Betroffenen entwickelt eine frühzeitige Arteriosklerose. Die koronare Herzkrankheit ist eine Folgeerkrankung der arteriellen Hypertonie und zeigt sich in Form von Angina pectoris, Herzinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder plötzlichem Herztod. Auch das Gehirn kann durch den Hochdruck großen Schaden nehmen: Mögliche Folgen sind zerebrale Ischämie oder hypertensive Massenblutung. Zudem können sich eine hypertensive Retino- und Nephropathie entwickeln und auch das Risiko für Demenz steigt mit dem Blutdruck.

Weitere mögliche Komplikationen der arteriellen Hypertonie sind Bauchaortenaneurysma und Aortendissektion. Die Todesursache von zwei Dritteln der Betroffenen ist Linksherzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit. Zerebrale Ischämie, Hirninfarkt oder hypertensive Massenblutung im Hirn sind Todesursache bei ca. 15 % der Hypertoniker (vgl. Herold 2018: 302-303; Robert Koch Institut 2015).

Laut der *Global Burden of Disease*-Studie ist ein systolischer Bluthochdruck bei Frauen der häufigste Grund für den Verlust von Lebensjahren in Gesundheit. Bei Männern ist das diesbezügliche Risiko zwar insgesamt noch größer als bei Frauen, wird aber von Tabakrauchen noch übertroffen (vgl. GBD 2016 Risk Factors Collaborators 2017).

Laut statistischem Bundesamt waren Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems Ursache für 38,5 % der Todesfälle im Jahr 2015. Die drei häufigsten Todesursachen waren chronisch ischämische Herzkrankheit (KHK), akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (vgl. Statistisches Bundesamt 2015).

4.1.6 Behandlung

Bei sekundärer Hypertonie steht die Therapie der Ursache im Vordergrund, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll.

Bei der primären oder essenziellen Hypertonie steht zu Beginn der Therapie die nicht-medikamentöse Behandlung durch Änderung der Lebensgewohnheiten. Dazu gehören Salzrestriktion (von normal: 9-12 g/d auf 5 g/d), senken des Alkoholkonsums (≤ 20 g/d für Frauen, ≤ 30 g/d für Männer), mediterrane Diät mit reichlich Gemüse, Fisch, Ballaststoffen, Vollkornprodukten, Pflanzeneiweißen, ungesättigten Fettsäuren, Olivenöl und Nüssen. Sojamilch ist geeigneter als entrahmte Kuhmilch. Eine Gewichtsreduktion wird empfohlen, bis zu einem errechneten Body-Mass-Index (BMI = Gewicht in kg / Körpergröße² in m²) von ca. 25 kg/m². Zudem sind moderate sportliche Betätigung wie Walking, Jogging, Radfahren oder Schwimmen mindestens 30 Minuten täglich an fünf bis sieben Tagen pro Woche sowie Nikotinabstinenz ratsam. Des Weiteren gehören regelmäßige Entspannungsübungen, warme Bäder und Saunaanwendungen (ohne anschließende Kaltwasseranwendung) zu den empfohlenen Lebensgewohnheiten. 25 % der leichten Hypertonien (Grad 1) lassen sich allein durch Nutzen der genannten Allgemeinmaßnahmen normalisieren (vgl. Herold 2018: 306; Mancia et al. 2013).

Die Indikation zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie wird in Abhängigkeit von der Höhe des Blutdruckes und vor allem vom Vorhandensein weiterer Risikofaktoren getroffen. Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Alter (Männer > 55 Jahre, Frauen > 65 Jahre), Nikotinabusus, Dyslipidämie, Insulinresistenz, abdominell betonte Adipositas (BMI > 30 kg/m², Taillenumfang > 88 cm bei Frauen und > 102 cm bei Männern), hohe psychische Belastung und positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse.

Zur Behandlung stehen Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker sowohl als Monotherapie als auch in bestimmten Kombinationen zur Verfügung. Die Auswahl des Medikaments erfolgt nicht in einer bestimmten Hierarchie, sondern in Anbetracht des Individuums und seiner Begleiterkrankungen, der individuellen Verträglichkeit sowie möglicher Medikamenteninteraktionen. (vgl. Mancia et al. 2013.; Herold 2018: 305 ff.)

Laut statistischem Bundesamt waren Krankheiten des Herzkreislaufsystems für 14 % der Krankheitskosten (das entspricht 46,4 Milliarden €) verantwortlich. 3 % der Gesamtausgaben (das entspricht 10,1 Milliarden €) wurden allein für die Behandlung der Hypertonie verwendet (vgl. Statistisches Bundesamt 2017).

Eine weitere, einfache und kostengünstige Therapieoption aus der Naturheilkunde ist der Aderlass. Verschiedene wissenschaftliche Studien belegen die Wirksamkeit dieses althergebrachten Verfahrens (vgl. Studienlage zu Aderlass bei Bluthochdruck, S. 21).

4.2 Aderlass

4.2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Aderlass ist eines der ältesten und weitest verbreiteten Heilverfahren der Menschheitsgeschichte und wurde in fast allen Kulturen in der traditionellen Medizin angewandt. Es gibt Überlieferungen aus Indien, Japan, Ägypten, Babylon, Australien, Fiji, Sumatra und sogar der Prophet Mohammed erwähnte den Aderlass. Zu Hippokrates Zeiten (rund 500 v.Chr.) war der Aderlass sehr populär. Durch das Ablassen von unreinen Flüssigkeiten sollten die Krankheiten den Körper verlassen (vgl. Bauer 1870; Parapia 2008).

Im 17. und vor allem im 18. Jahrhundert war der Aderlass eine allseits beliebte Modetherapie, die mit zweifelhaftem Erfolg zu den verschiedensten Indikationen angewendet wurde (vgl. Gerabek: 2005: 109).

In der Mitte des 19. Jahrhunderts geriet der Aderlass aufgrund übermäßiger Anwendung in Verruf und trat auch durch das Aufkommen der pathologischen Anatomie zusammen mit der Humoralpathologie in den Hintergrund (vgl. Kraft et al. 2010: 450).

4.2.2 Heutige Anwendung

In der modernen Medizin wird Aderlass nur noch bei wenigen Indikationsstellungen angewendet, mit dem Zweck, die Menge an Eisen im Körper oder den Hämatokrit zu senken. Krankheiten, bei denen heutzutage laut unterschiedlicher Leitlinien Aderlass empfohlen wird, sind Hämochromatose, Polycythämia vera, Cor pulmonale und Porphyria cutanea tarda (vgl. Herold 2018: 106, 546, 704).

4.2.3 Naturheilkundliche Indikationen

In der Naturheilkunde und *Integrativen Medizin*² wird Aderlass zusätzlich zu den oben genannten Indikationen als sogenanntes ausleitendes Verfahren angewandt und beforscht, insbesondere bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und auch adjuvant bei arterieller Hypertonie. Hierbei wird auch die konstitutionelle Disposition beachtet: Sogenannte „Fülle-Typen“ mit phänomenologischen Hinweisen auf erhöhten Hämatokrit und Blutdruck, wie mit rötlichem Hautkolorit und metabolischem Syndrom, sollen besonders davon profitieren. Darüber hinaus wird Aderlass traditionell insbesondere in der europäischen Medizin, aber auch in der indischen und arabischen Medizin bei Kopfschmerzen und Menstruationsstörungen sowie bei klimakterischen Störungen angewandt. Kontraindikationen des Aderlasses sind gemeinhin Anämie,

² *Unter Integrativer Medizin versteht man den Brückenschlag zwischen Schul- und Komplementärmedizin. Integrative Ganzheitsmediziner sind doppelt ausgebildet. Ihre medizinische Ausbildung ist eingebettet in das jahrtausendealte Wissen der menschlichen Heilkunst komplementärer Medizinsysteme wie z. B. die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) oder klassische Naturheilkunde. So soll gemeinsam mit der modernen Hochleistungsmedizin der ganzheitliche Aspekt in der Behandlung untermauert werden. (Wüller 2018)*

Hypotonie, Eisenmangel, Erschöpfung, hohes Lebensalter (> 80 Jahre), instabile koronare Herzerkrankung und die Zeit der Menstruation (vgl. Kraft et al. 2010).

4.2.4 Durchführung

Am liegenden Menschen wird mit einem geschlossenen Punktionsset eine möglichst große Armvene punktiert und das Blut in ein Messgefäß abfließen lassen. In der Regel sollten 100 bis 250 ml Blut entnommen werden, wobei der Aderlass alle ein bis zwei Wochen wiederholt werden kann. Ein größeres Entnahmevolumen birgt die Gefahr der Stimulation des erythropoetischen Systems. In bestimmten Fällen können jedoch auch bis zu 500 ml Blut entnommen werden. Zu unterscheiden sind die iso- und die hypovolämische Hämodilution. Bei der isovolämischen Hämodilution wird das durch den Aderlass entnommene Volumen durch Infusionslösungen (NaCl 0,9 % oder Ringer-Lösung) ersetzt. Der klassische systemische Aderlass entspricht einer hypovolämischen Hämodilution, da das entnommene Volumen nicht direkt ersetzt wird, sondern die Verdünnung dadurch erfolgt, dass durch den kolloidosmotischen Druck nach dem Volumenentzug zellarmes Transsudat aus dem Interstitium in die Blutgefäße gesaugt wird. Die Patient*innen werden angehalten, vor und nach dem Aderlass reichlich zu trinken, um so den Flüssigkeitsverlust auszugleichen sowie eine Nachruhe von 30 bis 60 Minuten zu halten (vgl. Kraft et al. 2010; Thomas 1985).

4.2.5 Blutspende

Die Blutspende ist dem Aderlass insofern ähnlich, als dass dem Menschen durch Punktion einer Vene eine definierte Menge Blut entnommen wird, wobei diese beim Aderlass verworfen wird, während sie bei der Blutspende weiterverwendet wird. Pro Jahr dürfen Frauen bis zu vier mal, Männer bis zu sechs mal jeweils ca. 500 ml Blut spenden. Allerdings müssen Blutspender*innen einige gesundheitliche und persönliche Voraussetzungen erfüllen. So sind unter anderem Menschen von der Blutspende ausgeschlossen, die häufig wechselnde Sexualpartner*innen haben, Männer die Sexualverkehr mit Männern haben, transsexuelle Menschen mit sexuellem Risikoverhalten, Sexarbeiter*innen, Betroffene von Infektionskrankheiten wie u.a. HIV, HBV, Protozoonosen, Malaria, Salmonellen und Syphilis sowie Menschen, die mit bestimmten Medikamenten therapiert werden oder unter Allergien leiden (vgl. Bundesärztekammer 2017). Für viele Menschen kommt Blutspenden aufgrund dieser Ausschlusskriterien nicht als Alternative zum Aderlass in Betracht. Forscher*innen

konnten mit Hilfe von Fragebögen ein gesteigertes psychisches Wohlbefinden bei Spender*innen nach der Blutspende feststellen (vgl. Hinrichs et al. 2008).

4.2.6 Wirkweise

4.2.6.1 Hämodilution

Durch die Hämodilution wird die Viskosität des Blutes gesenkt. Infolgedessen werden die Fließeigenschaften verbessert sowie die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und der Abtransport von Metaboliten (vgl. Thomas 1985).

Die Blutviskosität trägt zum Gesamtgefäßwiderstand bei und ist abhängig von Hämatokrit, Plasmaviskosität und mechanischen Eigenschaften der Erythrozyten. Erythrozyten haben im Blut eine Lebensdauer von ca. 120 Tagen. Die Neubildung im Knochenmark dauert etwa acht Tage. Da kleine Arteriolen teilweise einen Durchmesser von 4 µm haben, Erythrozyten jedoch einen Durchmesser von ca. 7 µm, müssen sie verformbar sein, um Kapillaren passieren zu können. Erythrozyten verlieren im Laufe ihrer Lebensdauer ihre Verformbarkeit. Der Hämatokrit hat in sehr kleinen Gefäßen von 7 bis 10 µm Durchmesser nur noch einen geringen Einfluss auf die Viskosität, da sich die Erythrozyten im Sinne des Fåhræus-Lindquist-Effektes stapelförmig in der Mitte des Gefäßes anordnen („Axialmigration“) und am Gefäßrand zellarmes Plasma für gute Fließeigenschaften sorgt. Bei sehr langsamer Fließgeschwindigkeit kommt es begünstigt durch hochmolekulare Plasmaproteine, u.a. Fibrinogen, zu einer reversiblen Aggregation von Erythrozyten, so dass die Viskosität stark steigt (vgl. Huppelsberg et al. 2003: 17-18, 73).

Es war und ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen, ob das Absenken des Hämatokrit nach zerebrovaskulären Ereignissen therapeutisch in den Fokus gerückt werden sollte. Stavropoulos und Kolleg*innen fassen verschiedene Beobachtungsstudien zusammen und beschreiben einen Hämatokrit-Wert von 30 bis 40 % als ideal für die Sauerstoffversorgung des Gewebes (vgl. Stavropoulos et al. 2017). Hingegen zeigt die Beobachtungsstudie von der Arbeitsgruppe von Kellert ein schlechteres Outcome bei Schlaganfallpatient*innen mit niedrigen Hämatokrit- und Hämoglobin-Werten. Im Outcome sind hier Teilnehmende mit durchschnittlichem Hämatokrit-Wert von 40,5 % überlegen, verglichen mit denen mit durchschnittlichem Hämatokrit-Wert von 38 % (vgl. Kellert et al. 2011).

Fossum und Kolleg*innen fanden bei gesunden Blutspender*innen positive Korrelationen zwischen der Blutviskosität und dem systolischen Blutdruck, sowie mit den Faktoren Triglyceride, Serum-Cholesterin, Cholesterin/HDL-Verhältnis und mit dem Body-Mass-Index. Dabei war die Blutviskosität von Frauen signifikant geringer als die von Männern (vgl. Fossum et al. 1997).

Die Arbeitsgruppe von Cinar beobachtete, dass die Erhöhung des Hämatokrit-Wertes um ca. 10% zu einer Erhöhung der Blutviskosität von ca. 20 % führt, welche dann wieder durch Vasodilatation oder Blutdruckerhöhung kompensiert werden muss, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Gerade in Gefäßen mit geringer Möglichkeit zur Dilatation, wie z.B. bei Atherosklerose, bedeutet dies verstärkten Blutdruckanstieg (vgl. Cinar et al. 1999).

Holsworth und Kolleg*innen fassen zusammen, dass Aderlass die Blutviskosität senkt und Eisenüberladung sowie oxidativen Stress verringert. Ebenso vermindert werden Fibrinogen im Plasma, Hämatokrit und Plasmapviskosität, welche ebenfalls als kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden. Erhöhte Blutviskosität beeinflusst durch erhöhte Wandschubspannung die Ruptur und Erosion von vulnerablen Plaques (vgl. Holsworth et al. 2014).

4.2.6.2 Eisenreduktion

Sullivan brachte die Hypothese auf, dass vollere Eisenspeicher ursächlich für das häufigere Vorkommen von Herzerkrankungen bei Männern und postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen seien. Er begründete dies mit drei Beobachtungen: Erstens käme Myokardversagen bei Menschen mit Eisenspeichererkrankungen gehäuft vor. Zweitens füllten sich die Eisenspeicher von Männern mit ansteigendem Alter. Drittens akkumuliere Eisen im Körper von Frauen nach der Menopause bis hin zu dem Niveau von Männern. Er schlug vor, diese These mit Aderlass-Studien zu testen und Aderlass bei Wirksamkeit dieser Methode als präventive Therapie einzusetzen (vgl. Sullivan 1981).

Ferritin

Ferritin speichert Eisen und schützt die Zellen vor der toxischen Wirkung des ionisierten Eisens. Es ist ein Akute-Phase-Protein und steigt bei Entzündung, Traumata und Tumoren an. Transferrin ist in diesen Fällen erniedrigt. Hier kommt es zu einer Umverteilung des Eisens in die Makrophagen (vgl. Herold 2018: 33-34). Laut Sullivan

sind Serum-Ferritin-Spiegel über 80 µg/l assoziiert mit einem steilen Anstieg der Häufigkeit von Herzkrankheit bei beiden Geschlechtern (vgl. Sullivan 1981). Der Hämatokrit-Wert wird von ihm als nicht so eng mit diesem Risiko assoziiert beschrieben. Laut Zacharski und Kolleg*innen sind Ferritin-Werte zwischen 25 und 60 µg/l charakteristisch für Kinder und prämenopausale Frauen. Bei Männern stabilisiert sich der Wert nach dem jugendlichen Wachstumsschub bei ca. 148 µg/l im Alter von 30 bis 70 Jahren und sinkt im Alter von über 90 Jahren auf ca. 80 µg/l. Dies legt nahe, dass niedrigere Ferritin-Werte charakteristisch für Langlebigkeit sind. Demnach lässt sich der Verlauf des Ferritin-Spiegels in Bezug zum Alter in Form eines umgedrehten U darstellen. Durch Entfernen von ca. 411 ml Blut zweimal pro Jahr wäre es laut dieser Arbeitsgruppe möglich, den Ferritin-Spiegel bei Männern und postmenopausalen Frauen auf dem niedrigen Niveau von Kindern und prämenopausalen Frauen zu halten (vgl. Zacharski et al. 2011). Dies kommt den 780 ml an Blut nahe, die Frauen laut der Arbeitsgruppe um Fraser durchschnittlich jährlich bei der Menstruation verlieren (vgl. Fraser et al. 2001).

Zum Vergleich sind in Tabelle 2 die Normwerte für Serum-Ferritin aus Herold 2018 angegeben (vgl. Herold 2018: 967).

Tabelle 2: Ferritin-Normwerte laut Herold (2018)

<i>Alter</i>	<i>Ferritin-Normwert ♂ in mg/l</i>	<i>Ferritin-Normwert ♀ in mg/l</i>
<i>2 - 17 Jahre</i>	<i>7 – 142</i>	
<i>18 - 45 Jahre</i>	<i>10 – 220</i>	<i>6 – 70</i>
<i>ab 46 Jahre</i>	<i>15 – 400</i>	<i>18 – 120</i>

Transferrinsättigung

Transferrin ist das Transportprotein für Eisen im Blut. Die Transferrinsättigung wird in Prozent angegeben und ist der Quotient aus Serum-Eisen (in µg/dl) und Serum-Transferrin (in mg/dl) multipliziert mit 70,9. Der Normwert liegt bei 16 bis 45 %, ohne Angabe von Alter oder Geschlecht (vgl. Herold 2018: 546, 967).

Die Arbeitsgruppe von Stack untersuchte den Zusammenhang von Transferrinsättigung mit Überleben an über 15.000 Personen für einen Zeitraum von über 12 Jahren. Es wurde beobachtet, dass sowohl erhöhte als auch erniedrigte Transferrinsättigung, unabhängig und signifikant mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert waren. Dies betraf sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die Sterblichkeit an kardiovaskulären Ursachen. Die beste

Prognose bzgl. Überleben ergab sich für Personen mit Transferrinsättigung im Bereich von 24 bis 40 % (vgl. Stack et al. 2014).

4.2.6.3 Oxidativer Stress

Kraml fasst verschiedene auf Jahre angelegte Studien zur Frage der Rolle des Eisens in der Pathogenese der Atherosklerose zusammen. Die Studien zeigten, dass vollere Eisenspeicher zu einem höheren Risiko bzw. dem Vorhandensein von kardiovaskulären Ereignissen oder Atherosklerose führen und dass die Senkung des gespeicherten Eisens sich diesbezüglich protektiv verhält. Dies liegt zum einen in der Rolle des Eisens als Katalysator der Lipidperoxidation begründet (Fenton-Reaktion) und zum anderen in seinen proinflammatorischen Eigenschaften, mit welchen es an der Entstehung, am Fortschreiten und an der Destabilisierung von atherosklerotischen Plaques beteiligt ist. Gegner*innen der sogenannten „Eisenhypothese“ stellen in Frage, ob Eisen ein unabhängiger Risikofaktor ist, da es mit anderen Risikofaktoren, vor allem LDL-Cholesterin, korreliert (vgl. Kraml 2017).

Salonen und Kolleg*innen beobachteten in einer randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie eine verminderte Oxidierung von VLDL/LDL im Serum durch die Senkung von Speichereisen durch Aderlässe (vgl. S. 54 und vgl. Salonen et al. 1995).

Oxidativer Stress beeinflusst die Endothel-abhängige Vasodilatation. Daher kann Eisen-vermittelter oxidativer Stress den Gefäßtonus modulieren (vgl. Cai 2005).

Dinh und Kolleg*innen beschreiben Hinweise darauf, dass Bluthochdruck die Folge von chronischer Entzündung und damit verbundenem oxidativen Stress ist. Es kann jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob chronische Entzündung Folge oder Ursache von Bluthochdruck ist (vgl. Dinh et al. 2014).

4.2.6.4 Eisen und Herzinsuffizienz

Nicht nur Eisenüberladung, auch Eisenmangel und chronische Anämie sind assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Die Arbeitsgruppe von Sarnak konnte in einer großen prospektiven Kohortenstudie Anämie (hier definiert mit Hb < 12 g/dl (♀), bzw. < 13 g/dl (♂)) als einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifizieren (vgl. Sarnak et al. 2002). Dies kann zum einen darin begründet liegen, dass Myokardischämie durch Anämie verstärkt wird. Zum anderen kann Anämie durch erhöhte

sympathoadrenale Aktivierung zu linksventrikulärer Hypertrophie und damit zu ventrikulärem Remodeling und Herzinsuffizienz beitragen (vgl. Kraml 2017).

In den Leitlinien der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2016 wird für Patient*innen mit Eisenmangelanämie und Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion neben der Ursachenforschung auch die intravenöse Gabe von Eisen-Carboxymaltose empfohlen, um die Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität zu verbessern (vgl. Ponikowski et al. 2016). In Herold 2018 wird bei Herzinsuffizienz, unabhängig vom Vorliegen einer Anämie bei „absolutem oder funktionellem Eisenmangel“ intravenöse Eisensubstitution empfohlen. Außerdem werden bei Herzinsuffizienz andere Ferritin-Grenzwerte herangezogen als bei Gesunden (Ferritin < 100 µg/l oder Ferritin zwischen 100 und 300 µg/l mit Transferrinsättigung < 20 %) (vgl. Herold 2018). In der *Nationalen Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz* aus dem Jahr 2017 hingegen wird zwar auf ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei anämischen Patient*innen hingewiesen, jedoch auch festgehalten, dass gegenwärtig noch nicht ausreichend erforscht ist, ob eine Korrektur dieser Anämie oder eine Substitution von Eisen von Nutzen ist (vgl. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017).

Die Arbeitsgruppe von Solomakhina untersuchte ältere Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz, die an Eisenmangelanämie oder an Anämie bei chronischen Erkrankungen litten. Es wurden Hinweise gefunden, dass Entzündung zu hohen Hepcidin-Werten führt, die die Anämie bei chronischen Erkrankungen begünstigen. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass Hepcidin nicht ursächlich für Eisenmangelanämie ist. Daher sei im Einzelfall besonderer Fokus auf die Ursachenforschung der Anämie bei älteren Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz zu legen, um diese adäquat behandeln zu können (vgl. Solomakhina et al. 2018).

4.3 Studienlage zu Aderlass bei Bluthochdruck

In einer retrospektiven Kohortenstudie verglichen Meyers und Kolleg*innen zehn Jahre nach der ersten Blutspende über 2000 Menschen, die in einem Zeitraum von drei Jahren einmalig oder häufiger Blut gespendet hatten. Menschen, die häufiger Blut gespendet hatten, benötigten zehn Jahre später im Durchschnitt weniger Antihypertensiva als solche, die nur gelegentlich gespendet hatten. Auch das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen war bei dieser Gruppe geringer (vgl. Meyers et al. 2002).

Die Arbeitsgruppe von Zacharski untersuchte über einen Zeitraum von fünf Jahren im Rahmen der *Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST)* 1.277 Patient*innen mit symptomatischer, aber stabiler pAVK hinsichtlich Mortalität und nichttödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Insgesamt 636 Teilnehmende wurden in sechs-Monats-Intervallen zur Ader gelassen (durchschnittliche Menge 411 ml), während die 641 Menschen, die der Kontrollgruppe zugeordnet waren, diese Behandlung nicht erhielten. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation ergaben sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Subgruppe der Teilnehmenden, die jünger als 60 Jahre waren, zeigte sich jedoch ein signifikant geringeres kardiovaskuläres Risiko (vgl. Zacharski et al. 2007).

Im Jahr 2012 wurde erstmals eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie zu Aderlass bei 64 Patient*innen mit metabolischem Syndrom durchgeführt. Dabei wurden 33 Teilnehmende, die der Interventionsgruppe zugeordnet worden waren, innerhalb von vier Wochen zweimal zur Ader gelassen (300 und 350 bis 500 ml). Nach sechs Wochen konnten bei ihnen gegenüber den 31 Teilnehmenden der Kontrollgruppe signifikant niedrigere systolische Blutdruckwerte in der automatischen Sphygmomanometrie festgestellt werden. So waren die systolischen Blutdruckwerte von $148,5 \pm 12,3$ mmHg zu Studienbeginn auf $130,5 \pm 11,8$ mmHg zu Studienende gesunken und in der Kontrollgruppe von $144,7 \pm 14,4$ mmHg zu Studienbeginn auf $143,8 \pm 11,9$ mmHg zu Studienende (Gruppendifferenz $p < 0,001$). In dieser Studie korrelierte die Reduktion des Blutdruckes signifikant mit der Reduktion von Ferritin (vgl. Houschyar et al. 2012).

Im Jahr 2015 wurde eine Studie mit 292 Menschen, die zum ersten Mal Blut spendeten, durchgeführt. Während 146 Teilnehmende zu Beginn einen erhöhten Blutdruck hatten, zeigten ebenfalls 146 andere normale Blutdruckwerte. Über den Zeitraum eines Jahres spendeten die Teilnehmenden bis zu viermal durchschnittlich ca. 480 ml Blut. Bei den zu Beginn normotensiven Teilnehmenden zeigte sich keine Veränderung des Blutdruckes, wohingegen bei den zu Beginn hypertensiven Teilnehmenden der Blutdruck signifikant sank, von $155,9 \pm 13,0$ auf $143,7 \pm 15,0$ mmHg systolisch und $91,4 \pm 9,2$ auf $84,5 \pm 9,3$ mmHg diastolisch. Am stärksten sank er in der Gruppe derjenigen, die zu Beginn der Studie Blutdruckwerte von $> 160/100$ mmHg hatten und vier Mal spendeten: Der systolische Blutdruck sank hier um 17,1 mmHg und der diastolische um 11,7 mmHg. Die Ferritin-Reduktion durch Aderlass korrelierte in der multivarianten Analyse dieser Studie nicht mit der Senkung des Blutdrucks (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals eine randomisiert-kontrollierte Untersuchung zum Aderlass mit einer 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Diese hat gegenüber der manuellen oder automatischen Messung am Studienort u.a. den Vorteil, den sogenannten *Weißkittel-Effekt* zu umgehen (vgl. Herold 2018: 305), bei dem die Messwerte durch die Aufregung und Anspannung der Praxis-Situation verfälscht werden. Außerdem lässt sich die Tag/Nacht-Rhythmik beurteilen und durch die Vielzahl an Messungen ergibt sich ein realitätsnäherer Wert. Das kardiovaskuläre Risiko ist mit dem ambulanten Blutdruckmonitoring am besten einzuschätzen. Ziel der vorliegenden Studie war es insbesondere, zu untersuchen, ob Aderlässe bei Patient*innen mit hochnormalem Blutdruck oder arterieller Hypertonie Grad 1 die Werte in der 24-Stunden-Blutdruckmessung günstig beeinflussen können. Außerdem sollte die Entwicklung der Ergebnisse der Blutdruck- und Herzfrequenzmessung in Ruhe sowie der Laborwerte Serum-Ferritin, Hämatokrit, Serum-Eisen, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin mitbeurteilt werden.

5 Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Es handelte sich bei dieser Studie um eine monozentrische randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie über acht Wochen mit einer geplanten Gesamtzahl von 60 Studienteilnehmenden. Die Teilnehmenden wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Die Teilnehmenden der Gruppe 1 stellten die Interventionsgruppe dar und wurden im Beobachtungszeitraum zwei mal zur Ader gelassen. Die Teilnehmenden der Gruppe 2 bildeten die Kontrollgruppe und wurden im Beobachtungszeitraum nicht zur Ader gelassen, erhielten jedoch das Angebot im Anschluss an ihren Beobachtungszeitraum kostenlos zur Ader gelassen zu werden. Die Erfassung des Hauptendpunktes und aller sekundären Zielkriterien erfolgte zu Studienbeginn und nach acht Wochen mittels apparativer Untersuchungen und Feststellung der Laborwerte.

Einziges Studienzentrum und Ort der Erhebungen und Interventionen war die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Immanuel-Krankenhaus Berlin, Königstrasse 63, 14109 Berlin.

Vor Beginn der Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt (Antragsnummer EA1/131/12, Sitzungsdatum 14.06.2012).

Alle Teilnehmenden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme (informed consent).

5.2 Studienziele

5.2.1 Hauptzielparameter

Für die vorliegende Studie wurde die Änderung des 24-Stunden-Mittelwertes in der 24-Stunden-Blutdruckmessung, Baseline (Tag 0) versus Endpunkt (Tag 56 ± 5) im Gruppenvergleich als Hauptzielparameter festgelegt. Baseline bezeichnet den Studienbeginn, also den Tag 0 oder die Visite 0 (V0).

Bei einer Langzeit-Blutdruckmessung wird der Blutdruck über einen Zeitraum von 24 Stunden in regelmäßigen Zeitintervallen gemessen und ein Blutdruck-Profil erstellt.

Dabei gelten folgende Normalwerte (systolisch/diastolisch):

- Tagesmittelwert: < 135/85 mmHg
- Nachtmittelwert: < 120/70 mmHg
- 24-Stunden-Mittelwert: < 130/80 mmHg
- normale Nachtabenkung: zwischen 10 und 20 % des Tagesmittelwertes

5.2.2 Nebenzielparameter

Als Nebenzielparameter wurden die Veränderungen folgender Mess- und Laborwerte im Gruppenvergleich von Baseline zu Endpunkt definiert:

- Systolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen, durchgeführt an dem Arm, an dem bei der ersten Messung die höheren Werte gemessen wurden)
- Diastolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen, durchgeführt an dem Arm, an dem bei der ersten Messung die höheren Werte gemessen wurden)
- Herzfrequenz in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen)
- Serum-Ferritin
- Hämatokrit
- Serum-Eisen
- Triglyceride
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin

5.3 **Statistik**

Das biometrische Konzept der Studie wurde am Biometrischen Zentrum der Universität Witten-Herdecke (Prof. Dr. Thomas Ostermann) mit den statistischen Programmpaketen ADDPLAN® und SAS® erarbeitet.

5.3.1 Fallzahl

In einer ersten randomisiert-kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe von A. Michalsen an Patient*innen mit metabolischem Syndrom ergab sich eine Effektstärke von 1,3 (vgl. Houschyar et al 2012). Dort erfolgte die Erhebung durch Ruhe-Blutdruckmessungen mittels Sphygmomanometrie. Bei ambulanten Blutdruckmessungen ist mit einer deutlich niedrigeren Effektstärke zu rechnen. Unter Einbeziehung der Daten aus unkontrollierten Studien wurde von einer konservativ abgeschätzten Effektstärke von $d = 0,8$ ausgegangen. Damit errechnete sich bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ in einem

zweiseitigen t-Test die Größe der benötigten Studienpopulation von $n = 52$ und damit $n = 26$ je Gruppe. Unter Berücksichtigung einer hypothetischen drop-out-Rate zwischen 10 und 15 % wurde die Fallzahl auf $n = 60$ mit $n = 30$ je Gruppe festgelegt.

5.3.2 Dokumentation und Auswertung

Die Dokumentation erfolgte im Studienzentrum in Fall-Berichtsbögen (case report form; CRF) in Papierform. Die Daten wurden manuell in die elektronische Datenbank Microsoft© Excel überführt. Zur Qualitätskontrolle wurde nach Ende der Dateneingabe eine 10 %-Stichprobe gezogen. Die Datenbank wurde für die Auswertung freigegeben.

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte nach Abschluss aller Untersuchungen. Sie wurde von Dr. rer. nat. Nico Steckhan und Sandra Roth am Studienzentrum mit Hilfe von Microsoft© Excel und RStudio (integrierte Entwicklungsumgebung und grafische Oberfläche für die statistische Programmiersprache R; Version 3.4.2) durchgeführt.

5.3.2.1 Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppe zu Baseline

Zunächst wurde die Verteilung von deskriptiven Kriterien zu Baseline jeweils gruppen-intern mithilfe eines t-Testes zum Niveau $\alpha = 0,05$ überprüft. Dann wurden die beiden Gruppen mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests auf das Vorhandensein von signifikanten Häufigkeitsunterschieden im Auftreten von Kriterien zwischen den Gruppen überprüft.

5.3.2.2 Auswertung primärer und sekundärer Zielparameter

Eingangs wurden die Häufigkeitsunterschiede in Haupt- und Nebenzielparametern zu Baseline mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ überprüft. Zu Studienende wurden Gruppenunterschiede der Änderungen der Haupt- und Nebenzielparameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ebenfalls mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ ausgewertet.

5.4 Studienablauf

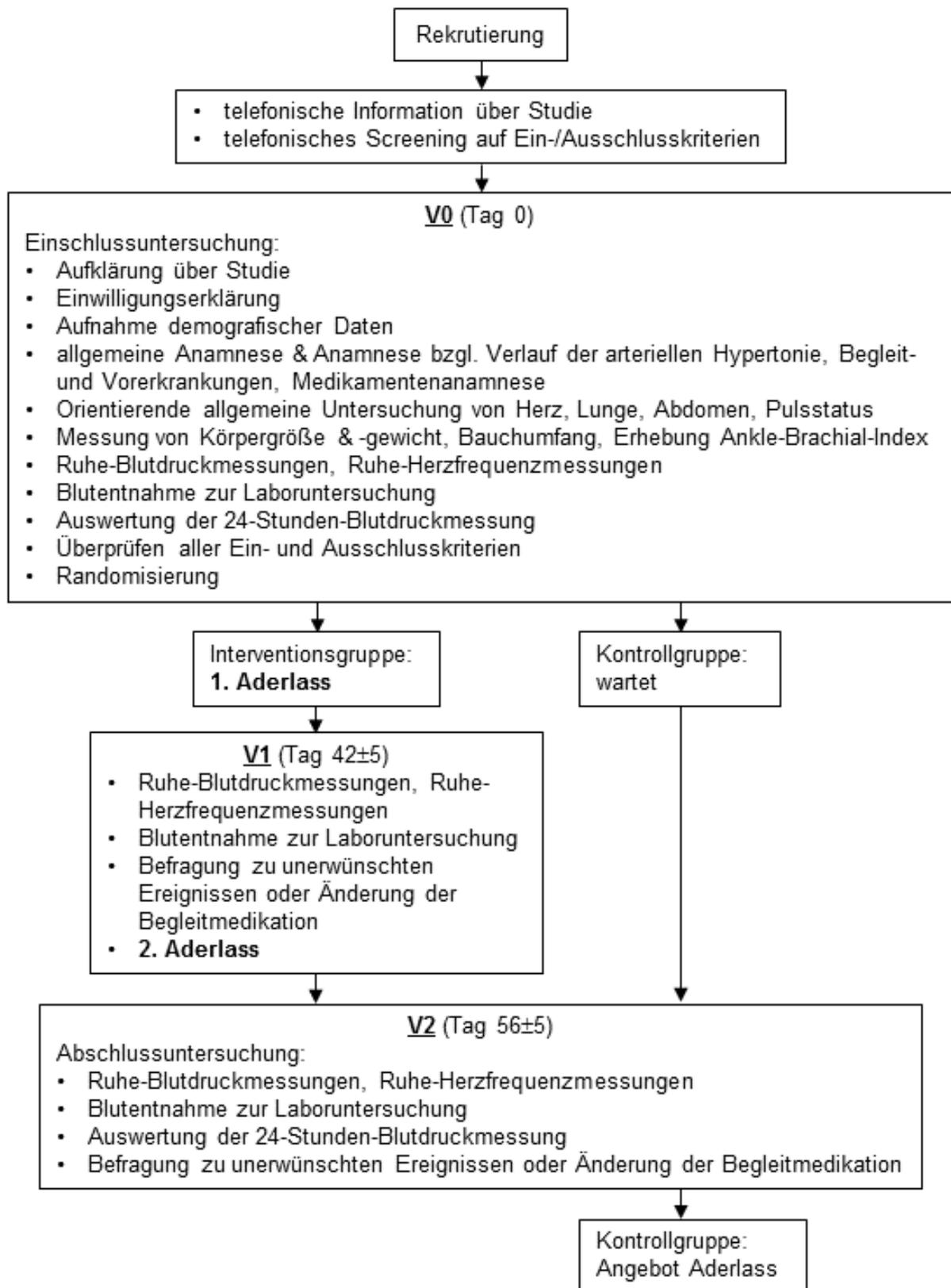


Abbildung 1: Flow-Chart Studienablauf

5.4.1 Rekrutierung der Teilnehmenden

Die erforderliche Studienpopulation wurde durch Presseinserate im Raum Berlin, durch Informationen auf der Homepage des Immanuel-Krankenhauses und durch Auslegen von Flyern in ambulanten ärztlichen Praxen sowie in der Hochschulambulanz selbst rekrutiert. Es erfolgte ein erstes telefonisches Screening auf Ein- und Ausschlusskriterien. Die Interessierten erhielten schriftliche Informationen über die klinische Studie.

5.4.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie konnten Menschen im Alter von 30 bis 70 Jahren eingeschlossen werden, die an einer nicht medikamentös vorbehandelten arteriellen Hypertonie Grad 1 WHO litten (vgl. S. 11). Menschen, die an einer arteriellen Hypertonie Grad 2 litten, konnten ebenfalls eingeschlossen werden, sofern bei Ihnen zuvor eine Medikamenten-unverträglichkeit bei antihypertensiver Medikation dokumentiert worden war und sie derzeit nicht medikamentös gegen die Erkrankung behandelt wurden. Es wurden nur Personen eingeschlossen, die in der Lage waren, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen, sowie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme zu geben.

5.4.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht an der Studie teilnehmen konnten Menschen, bei denen durch das Vorliegen mindestens einer der folgenden vier Risikofaktoren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen worden war:

- bekannte KHK
- Niereninsuffizienz mit Microalbuminurie (Ausschluss bei Labor-Erstuntersuchung)
- bekannter Diabetes mellitus
- bekannte Retinopathie

Ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Menschen, die mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko belastet waren, wobei anamnestisch folgende drei Entitäten abgefragt wurden:

- Stenosierung der Arteria carotis communis
- transitorische ischämische Attacke
- apoplektischer Insult

Des Weiteren war Menschen mit bestehenden Blutgerinnungsstörungen oder bekannter Hämophilie die Studienteilnahme nicht möglich, ebenso wie solchen, die mit medikamentösen Antikoagulantien (z.B. Marcumar) therapiert wurden. Weitere Ausschlusskriterien stellten eine bestehende arterielle Hypotonie oder das Vorliegen von akuten Infektionen (z.B. Diarrhö) dar. Die Teilnehmenden durften außerdem nicht gleichzeitig an anderen Studien partizipieren. Zudem wurde eine bestehende Anämie mittels initialen Blutbildes ausgeschlossen, sowie eine Schwangerschaft mittels Testnachweis.

5.4.2 Randomisierung

Gab eine interessierte Person nach Aufklärung über die Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und erfüllte sie alle Einschlusskriterien und verstieß gegen keines der Ausschlusskriterien erhielt sie eine eindeutige Identifikation mittels fortlaufender Nummerierung. Diese laufende Nummer diente als eindeutiges Identifikationskriterium, anhand dessen sie randomisiert der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet wurde. Die Randomisierung erfolgte in der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie.

Hierfür wurde eine Randomisierungsliste erstellt, die auf Zufallszahlen des Zufallszahlengenerators *ranuni* des statistischen Programmpakets SAS® beruht. Die Zuteilung erfolgte ohne Stratifikationskriterium im Verhältnis 1:1 mit einer Blocklänge, die dem Biometriker bekannt war, den Prüfärzt*innen aber nicht. Die Ergebnisse der Randomisierung wurden den Prüfärzt*innen in einzelnen versiegelten Briefumschlägen übergeben. Ein Exemplar der Randomisierungsliste verblieb beim Biometriker. Prüfärzt*innen und Teilnehmende hatten zu dieser Liste keinen Zugang.

5.4.3 Untersuchungen

5.4.3.1 Einschlussuntersuchung

Während der Einschlussvisite (Visite 0) wurden im Fallberichtsbogen wurden demographische Daten dokumentiert sowie die Anamnese bezüglich der arteriellen Hypertonie (fachärztliche Diagnosestellung, zeitlicher Verlauf, medikamentöse und sonstige Therapie und die Art der Beschwerden), Operationen, Begleiterkrankungen und der derzeitigen medikamentösen Therapien.

Es erfolgte eine orientierende allgemeine Untersuchung zur Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien. Der*Die wurde Teilnehmende hinsichtlich Körpergröße, Gewicht,

Bauchumfang, Lunge, Herz, Abdomen, Pulsstatus sowie Ankle-Brachial-Index untersucht.

5.4.3.2 Arterieller Blutdruck

24-Stunden-Blutdruckmessung

Beim ersten Studientermin (Screening, Baseline, Tag 0) sowie bei der Abschlussvisite (Tag 56 ± 5) erfolgte eine sogenannte 24-Stunden-Blutdruckmessung mit Geräten der Firma Spacelabs Healthcare. Bei einer Langzeit-Blutdruckmessung wird der Blutdruck über einen Zeitraum von 24 Stunden regelmäßig gemessen und ein Blutdruck-Profil erstellt. Der*die Teilnehmende sollte in dieser Zeit in einem Protokoll festhalten, womit er*sie jeweils gerade beschäftigt war (Tätigkeitsprofil). So konnten eventuelle Blutdruckveränderungen mit entsprechenden Tätigkeiten in Zusammenhang gebracht werden.

Blutdruckmessung in Ruhe, im Sitzen

Bei jeder Visite erfolgten Blutdruckmessungen im Sitzen nach mindestens 5-minütiger Vorruhe. Die Blutdruckmessungen erfolgten mittels Sphygmomanometrie am Oberarm mit Auskultation der Korotkoff-Geräusche in der Ellenbeuge und wurden bei der ersten Messung an beiden Armen durchgeführt, wobei das höhere Messergebnis gewertet wurde. An jenem Arm, dessen Messergebnis gewertet wurde, erfolgten die weiteren beiden Messungen jeweils im Abstand von zwei Minuten.

5.4.3.3 Herzfrequenz

Bei jeder Visite erfolgten palpatorische Herzfrequenzmessungen nach mindestens 5-minütiger Vorruhe im Sitzen. Es wurde jeweils der Mittelwert aus drei Messungen gebildet.

5.4.3.4 Laborparameter

Bei jeder Visite erfolgte eine Blutentnahme von insgesamt 20 ml Venenblut zur Messung von Laborwerten der Stoffwechselsituation sowie zur Erstellung eines Blutbildes zum Ausschluss einer Blutarmut (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, MPV, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Serum-Ferritin, Serum-Eisen). Die Bestimmung erfolgte mit standardisierten Verfahren.

5.4.3.5 Abschlussuntersuchung

Die Abschlusserhebung erfolgte acht Wochen nach Studienbeginn. Die Patient*innen wurden nach Zustand, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen befragt. Sie

schätzten gemeinsam mit dem*der ärztlichen Mitarbeiter*in die Wirksamkeit und Verträglichkeit der angewandten Therapie ein.

5.4.4 Intervention

5.4.4.1 Interventionsgruppe

Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe wurden im Anschluss an die Einschlussuntersuchungen (V0, Tag 0) erstmalig zur Ader gelassen. Beim Aderlass wurde eine cubitale Armvene der Teilnehmenden mithilfe einer großlumigen Kanüle punktiert. Es wurden ca. 500 ml Vollblut über ein Schlauchsystem in ein Messgefäß abfließen gelassen. Den Teilnehmenden wurde angeraten, vor und nach dem Aderlass reichlich Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Nach sechs Wochen (V1, Tag 42 ± 5) wurden die Teilnehmenden der Interventionsgruppe erneut zur Ader gelassen, wobei hierfür ein Hb-Schnelltest zum erneuten Ausschluss einer Anämie durchgeführt wurde und Änderungen der Begleitmedikation sowie unerwünschte Ereignisse im CRF dokumentiert wurden. Des Weiteren erfolgten Messungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Ruhe.

5.4.4.2 Kontrollgruppe

Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe wurden im Beobachtungszeitraum nicht zur Ader gelassen, erhielten jedoch das Angebot, im Anschluss an ihren Beobachtungszeitraum im Rahmen der ambulanten Versorgung in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité kostenlos zur Ader gelassen zu werden. Dies diente insbesondere der Sicherung der Studiencompliance. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe wurden nicht zur Visite 1 einbestellt.

5.4.4.3 Begleittherapien

Die Teilnehmenden wurden angehalten, studienunabhängige Therapien unverändert fortzuführen. Ausnahmen bildeten notwendige akute oder progrediente Behandlungssituationen. Es erfolgte keine studienabhängige Medikation.

5.4.5 Studienabbruch

Die Teilnehmenden konnten ohne Angaben von Gründen jederzeit aus der Studie ausscheiden. Bei unerwünschten Ereignissen Auftreten einer relevanten interkurrenten Erkrankung oder mangelnder Compliance wurden Patient*innen ausgeschlossen.

5.4.6 Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis umfasst alle nicht erwünschten, durch Noxen, pathologische Vorgänge und Unfälle hervorgerufenen Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes des*der Teilnehmenden während der laufenden Untersuchung (einschließlich Laborwertveränderungen und allergischen Reaktionen). Diese sind unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Intervention.

Alle auftretenden unerwünschten Wirkungen oder unerwünschten Ereignisse mussten vom ärztlichen Fachpersonal dokumentiert werden. Die Dokumentation erfolgte anhand der oben beschriebenen Klassifikation in die entsprechenden Formblätter des Fall-Berichts-Bogens des*der individuellen Teilnehmenden.

6 Ergebnisse

6.1 Studienpopulation

6.1.1 Rekrutierung

Auf die Bekanntmachungen zur Rekrutierung von Studienteilnehmer*innen meldeten sich 111 Personen telefonisch in der Studienambulanz und wurden informiert und interviewt. Hiervon erschienen 91 zum Gespräch und der Einschlussuntersuchung. Der Prozess der Rekrutierung erstreckte sich auf den Zeitraum von Mai 2012 bis Dezember 2014.

6.1.2 Studienverlauf

Von den 91 Personen, die an der Einschlussuntersuchung teilgenommen hatten, konnten 60 randomisiert den beiden Gruppen zugeordnet werden. Hiervon brachen zwei Teilnehmende der Interventionsgruppe die Teilnahme an der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, die höchstwahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Intervention stehen (manische Phase einer bipolaren Störung und neuauftretene Raynaud-Symptomatik). Bei einer Person war ein Aderlass nicht möglich, da keine geeignete Vene gefunden werden konnte, bzw. die Blutung nicht am Laufen gehalten werden konnte. Eine weitere Person, die der Interventionsgruppe zugeordnet war, begann während der Studiendauer mit der Einnahme von Betablockern und verstieß damit nachträglich gegen Einschlusskriterien. Eine Person, die der Kontrollgruppe zugeordnet gewesen war, verweigerte die zweite 24-Stunden-Blutdruckmessung und zwei weitere Personen aus dieser Gruppe brachen die Teilnahme ohne Angabe von Gründen ab. Insgesamt schlossen 53 Teilnehmende die Studie protokollgerecht ab, wobei hiervon 25 der Interventions- und 28 der Kontrollgruppe zugeordnet waren. In die Auswertung aufgenommen wurden nur Personen, die die Studie protokollgerecht abgeschlossen hatten und von denen alle erforderlichen Messwerte vorlagen (s. Abbildung 2).

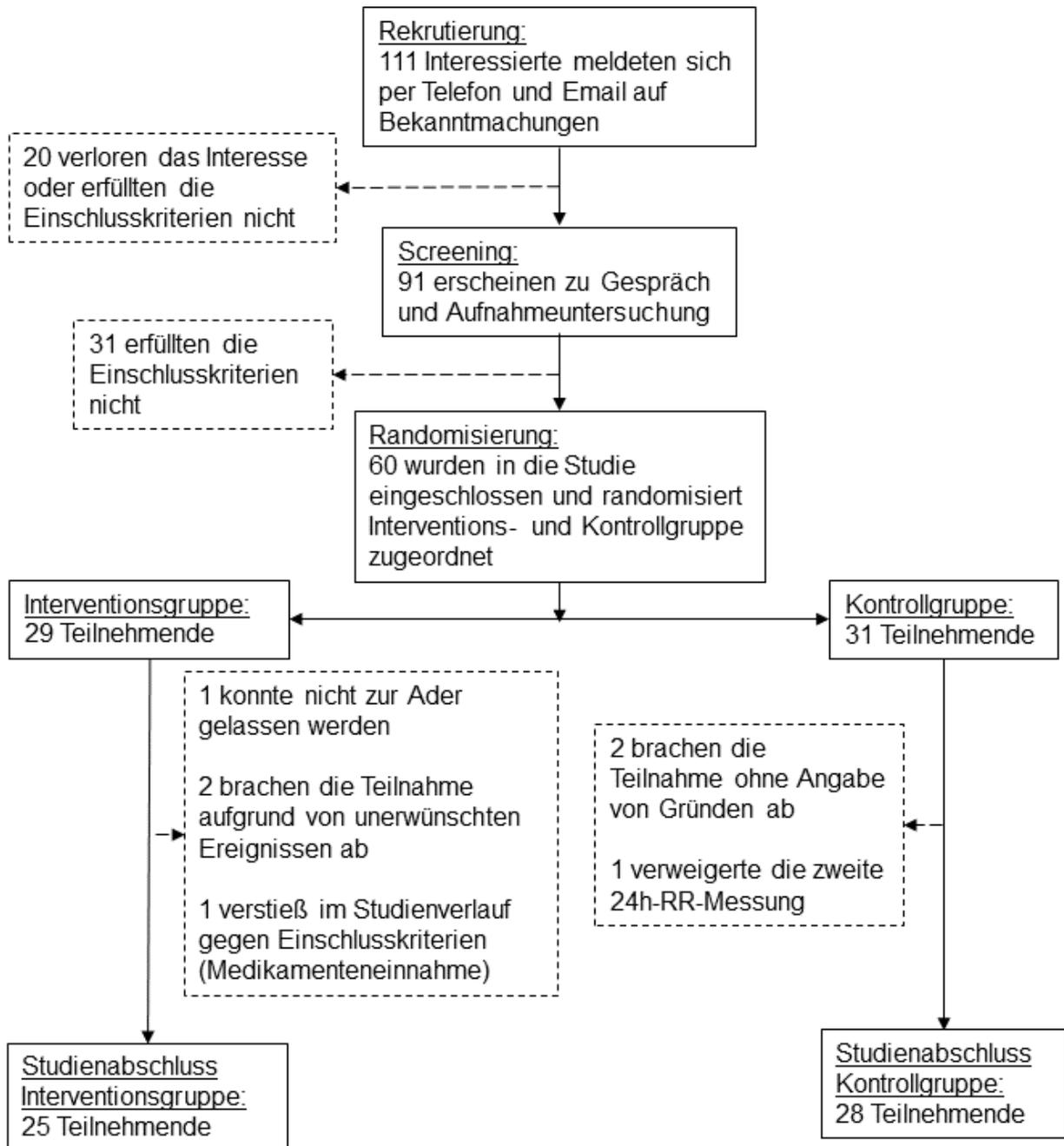


Abbildung 2: Flow-Chart Studienpopulation

6.1.3 Demographie

Von den 60 in die Studie eingeschlossenen Personen waren 30 weiblichen und 30 männlichen Geschlechts, wobei der Interventionsgruppe 14 Frauen und 15 Männer zugeordnet waren, der Kontrollgruppe 16 Frauen und 15 Männer. Das Alter der Teilnehmenden lag zwischen 36 und 70 Jahren, wobei die Altersspanne der Interventionsgruppe von 37 bis 70 Jahren reichte und in der Kontrollgruppe von 36 bis 70 Jahren. Die

Häufigkeitsverteilung dieser demographischen Parameter war im t-Test nicht deutlich unterschiedlich. In Tabelle 3 sind die Anzahlen der Personen in den jeweiligen Gruppen und ihre prozentuale Verteilung auf die Interventions- und Kontrollgruppe aufgeführt, sowie Durchschnittswerte mit Standardabweichungen für das Alter der Teilnehmenden. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Demographie

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Frauen (Anteil)	14 (48%)	16 (52%)	1.00
Männer (Anteil)	15 (50%)	15 (50%)	1.00
Alter (Jahre)	56.0 ± 10.1	57.4 ± 11.0	0.60

6.2 Baseline

Baseline bezeichnet den Studienbeginn, also den Tag 0, oder die Visite 0 (V0).

6.2.1 Körperliche Untersuchung

Bei der Einschlussuntersuchung erfolgte eine orientierende allgemeine Untersuchung, bei der die Teilnehmenden unter anderem hinsichtlich der Parameter Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang sowie Ankle-Brachial-Index untersucht wurden. Der BMI wurde berechnet. Die Ergebnisse dieser Erhebungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Es sind jeweils durchschnittliche Werte mit Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Im t-Test zeigte sich ein tendenziell höheres Gewicht der Teilnehmenden der Interventionsgruppe, als jener der Kontrollgruppe, mit einem p-Wert von 0,076. Hiervon abgesehen zeigten sich hier keine größeren Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 4: Baseline – körperliche Untersuchung

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Körpergröße (cm)	173.1 ± 10	170.6 ± 9.3	0.334
Gewicht (kg)	84.5 ± 18.7	77 ± 12.5	0.076
BMI (kg/m ²)	28.0 ± 4.5	26.6 ± 3.0	0.149
Bauchumfang (cm)	101.1 ± 14.0	95.8 ± 12.0	0.12
Ankle-Brachial-Index	1.12 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.462

6.2.2 Hauptzielparameter

In den Hauptzielparametern, den systolischen und diastolischen Mittelwerten der 24-Stunden-Blutdruckmessung, lagen in der Interventionsgruppe zu Studienbeginn Werte von $142,92 \pm 8,23$ mmHg systolisch zu $88,36 \pm 7,61$ mmHg diastolisch vor. In der Kontrollgruppe wurden Werte von $139,75 \pm 9,83$ mmHg systolisch zu $84,64 \pm 6,37$ mmHg diastolisch gemessen. Die systolischen Blutdruckmittelwerte waren zum Studienbeginn im Gruppenvergleich mit einem p-Wert von 0,25 im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test nicht deutlich unterschiedlich. Hingegen waren die diastolischen Blutdruckmittelwerte mit einem p-Wert von 0,09 tendenziell unterschiedlich. In der Kontrollgruppe wurden zu Studienbeginn niedrigere diastolische Werte in der 24-Stunden-Blutdruckmessung gemessen als in der Interventionsgruppe.

Die durchschnittlichen Mittelwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung zu Studienbeginn sind in Tabelle 5 dargestellt. Es sind jeweils durchschnittliche Werte mit Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Tabelle 5: Baseline – Hauptzielparameter

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
24-Stunden-Blutdruckmessung, systolischer Wert (mmHg)	142.92 ± 8.23	139.75 ± 9.83	0.25
24-Stunden-Blutdruckmessung, diastolischer Wert (mmHg)	88.36 ± 7.61	84.64 ± 6.37	0.09

6.2.3 Nebenzielparameter

6.2.3.1 Vitalparameter

Tabelle 6 veranschaulicht die Vitalparameter systolischer Blutdruck in Ruhe, diastolischer Blutdruck in Ruhe und Herzfrequenz in Ruhe (jeweils Mittelwert aus drei Messungen mit Standardabweichung, die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe) zu Studienbeginn im Gruppenvergleich. Hier sind die diastolischen Blutdruckwerte im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hoch signifikant unterschiedlich (p-Wert = 0,00). Bei systolischem Blutdruck und Herzfrequenz gibt es keine deutlichen Unterschiede.

Tabelle 6: Baseline – Nebenzielparameter, Vitalparameter

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
systolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	157.17 ±11.27	151.95 ±12.53	0.13
diastolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	98.42 ±7.08	91 ±7.45	0.00
Herzfrequenz in Ruhe (/min)	70.24 ±11.24	73.79 ±11.04	0.29

6.2.3.2 Laborparameter

In Tabelle 7 sind die Laborparameter Serum-Ferritin, Hämatokrit, Serum-Eisen, Triglyceride, LDL- Cholesterin und HDL-Cholesterin zu Baseline im Gruppenvergleich dargestellt. Es sind jeweils durchschnittliche Werte mit Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Diese Baseline-Laborparameter waren im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test nicht deutlich unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7: Baseline – Nebenzielparameter, Laborparameter

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Serum-Ferritin (µg/l)	164.2 ±138.91	129.83 ±97.47	0.398
Hämatokrit	0.44 ±0.03	0.43 ±0.03	0.44
Serum-Eisen (µmol/l)	17.32 ±5.17	19.33 ±7.44	0.49
Triglyceride (mmol/l)	2.56 ±2.08	2.29 ±1.35	0.61
LDL- Cholesterin (mmol/l)	3.7 ±1.03	3.74 ±1.21	0.85
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1.4 ±0.39	1.5 ±0.39	0.33

6.2.4 Weitere Parameter

Außerdem wurden bei den Teilnehmenden die in Tabelle 8 gezeigten Parameter gemessen, die jedoch keine Zielparameter waren. Es sind jeweils durchschnittliche Werte mit Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Diese Baseline-Laborparameter waren nicht deutlich unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 8: Baseline – weitere Laborparameter

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Hämoglobin (mmol/l)	9.26 ±0.66	9.02 ±0.7	0.33
Leukozyten (Gpt/l)	6.36 ± 1.29	5.96 ±2.06	0.11
Thrombozyten (Gpt/l)	255.44 ±46.44	261.83 ±56.21	0.75
MPV (fl)	8.33 ±1.63	8.33 ±1.63	0.52
Erythrocyten (Tpt/l)	4.78 ±0.41	4.75 ±0.39	0.85
MCV (fl)	92.22 ±4.07	91.4 ±4.17	0.49
MCH (fmol)	1.94 ±0.11	1.91 ±0.09	0.17
MCHC (mmol/l)	21.07 ±0.67	20.83 ±0.79	0.11
Cholesterin (mmol/l)	6.09 ±1.2	6.24 ±1.46	0.65

6.3 Entwicklung der Hauptzielparameter

Das primäre Interesse der Studie galt der Veränderung der Werte der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung durch zwei Aderlässe für die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb eines Studienzeitraumes von acht Wochen (Tag 0 bis Tag 56 ± 5). Diese Veränderungen sind in Tabelle 9 aufgelistet. „RR²⁴ sys“ bezeichnet den 24-Stunden-Mittelwert der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, systolisch; „RR²⁴ dia“ bezeichnet den 24-Stunden-Mittelwert der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, diastolisch; „V0“ bezeichnet den Baselinezeitpunkt; „ΔV0-V2“ bezeichnet die Differenz oder Entwicklung zwischen V0 und V2; „V2“ bezeichnet das Studienende; „p-Wert ΔV0-V2“ bezeichnet p-Wert des gruppeninternen Vergleichs zwischen V0 und V2; „p-Wert Gruppenvgl Δ“ bezeichnet p-Wert des Vergleichs der Entwicklungen von Interventions- und Kontrollgruppe.

6.3.1 24-Stunden-Mittelwert der 24-Stunden-Blutdruckmessung, systolisch

Nach acht Wochen war das Ergebnis der 24-Stunden-Blutdruckmessung bei der Interventionsgruppe gegenüber dem Ausgangswert von 142,92 ±8,23 mmHg um 0,16 ±7,2 mmHg auf 142,76 ±8,71 mmHg gesunken (p-Wert = 0,73). In der Kontrollgruppe stiegen die Werte von 139,75 ±9,83 mmHg um 0,68±5.22 mmHg auf 139,75 ±9.83 mmHg

an (p-Wert = 0,44). Im Gruppenvergleich zeigte sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit einem p-Wert von 0,44 kein deutlicher Unterschied.

6.3.2 24-Stunden-Mittelwert der 24-Stunden-Blutdruckmessung, diastolisch

Die diastolischen Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung sind in der Interventionsgruppe durchschnittlich von 88,36 \pm 7,61 mmHg um 1,32 \pm 4,82 mmHg auf 87,04 \pm 7,04 mmHg gesunken, in der Kontrollgruppe durchschnittlich von 84,64 \pm 6,37 mmHg um 0,29 \pm 3,87 mmHg auf 84,93 \pm 7,8 mmHg gestiegen. Weder im internen Vergleich noch im Vergleich zwischen den Gruppen zeigen sich deutliche Veränderungen bzw. Unterschiede.

Tabelle 9: Entwicklung der Mittelwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung

	Interventionsgruppe			p-Wert Δ V0-V2	Kontrollgruppe			p-Wert Δ V0-V2	p-Wert Gruppen- vgl Δ
	V0	Δ V0-V2	V2		V0	Δ V0-V2	V2		
RR ²⁴ sys [mmHg]	142.92 \pm 8.23	-0.16 \pm 7.2	142.76 \pm 8.71	0.73	139.75 \pm 9.83	0.68 \pm 5.22	140.43 \pm 11.12	0.97	0.25
RR ²⁴ dia [mmHg]	88.36 \pm 7.61	-1.32 \pm 4.82	87.04 \pm 7.04	0.16	84.64 \pm 6.37	0.29 \pm 3.87	84.93 \pm 7.8	0.7	0.09

6.4 Entwicklung der Nebenzielparameter

Die Veränderungen der Nebenzielparameter im Beobachtungszeitraum (Tag 0 bis Tag 56 \pm 5) sind in Tabelle 10 dargestellt. „RR sys“ bezeichnet dort den systolischen Blutdruck in Ruhe, Mittelwert aus drei Messungen; „RR dia“ bezeichnet den diastolischen Blutdruck in Ruhe, Mittelwert aus drei Messungen. Alle anderen Bezeichnungen sind analog zu Tabelle 9.

6.4.1 Systolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen)

Der systolische Blutdruck in der Praxis-Messung sank in der Interventionsgruppe von 157,17 \pm 11,27 mmHg um 3,55 \pm 14,48 mmHg auf 153,62 \pm 15,76 mmHg und in der Kontrollgruppe von 151,95 \pm 12,53 mmHg um 2,13 \pm 12,53 mmHg auf 149,82

±15,45 mmHg. Weder im internen Vergleich (Interventionsgruppe: p-Wert = 0,21, Kontrollgruppe: p-Wert =0,44) noch im Vergleich zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,45) zeigten sich deutliche Veränderungen bzw. Unterschiede. Der Gruppenvergleich ist in Abbildung 3 dargestellt.

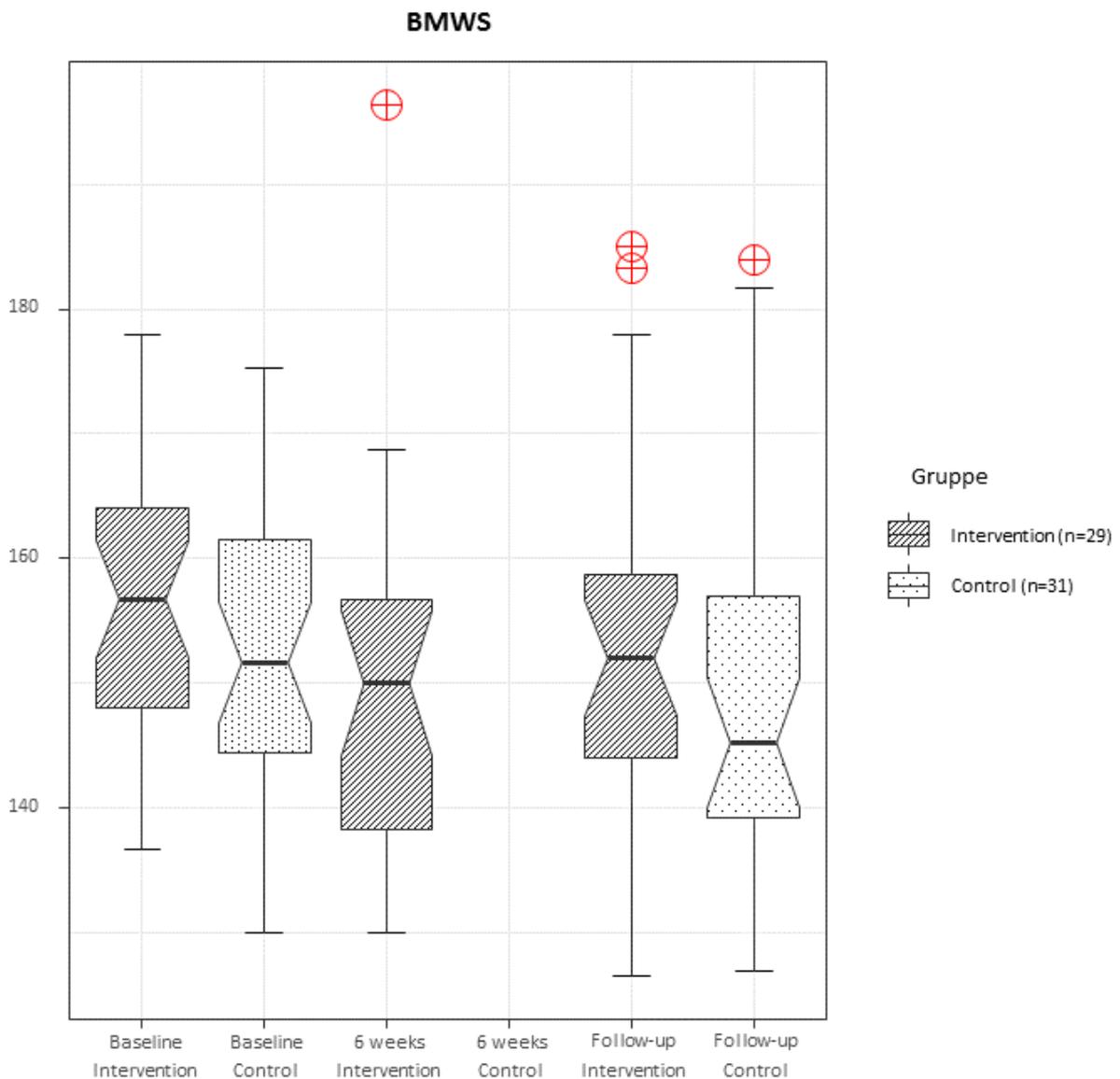


Abbildung 3: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte (systolisch) in der Interventionsgruppe (gestreift) und der Kontrollgruppe (gepunktet)

Für die Interventionsgruppe gab es drei Messzeitpunkte, während es in der Kontrollgruppe nur zwei Messzeitpunkte gab, da unmittelbar vor dem zweiten Aderlass eine weitere ambulante Blutdruckmessung in Ruhe stattfand. Wie in Abbildung 4

ersichtlich, sank der gemessene Blutdruck der Teilnehmenden beider Gruppen in der Ruhe-Blutdruckmessung mit jeder Einzelmessung. Zu jeder Visite (V0 bis V2) wurden drei Messungen (.1 bis .3) durchgeführt, deren Mittelwert ein Nebenzielparameter dieser Studie war (siehe Abbildung 4). Für die Interventionsgruppe gab es drei Visiten (V0, V1 und V2), während es in der Kontrollgruppe nur die zwei Visiten (V0 und V2) gab.

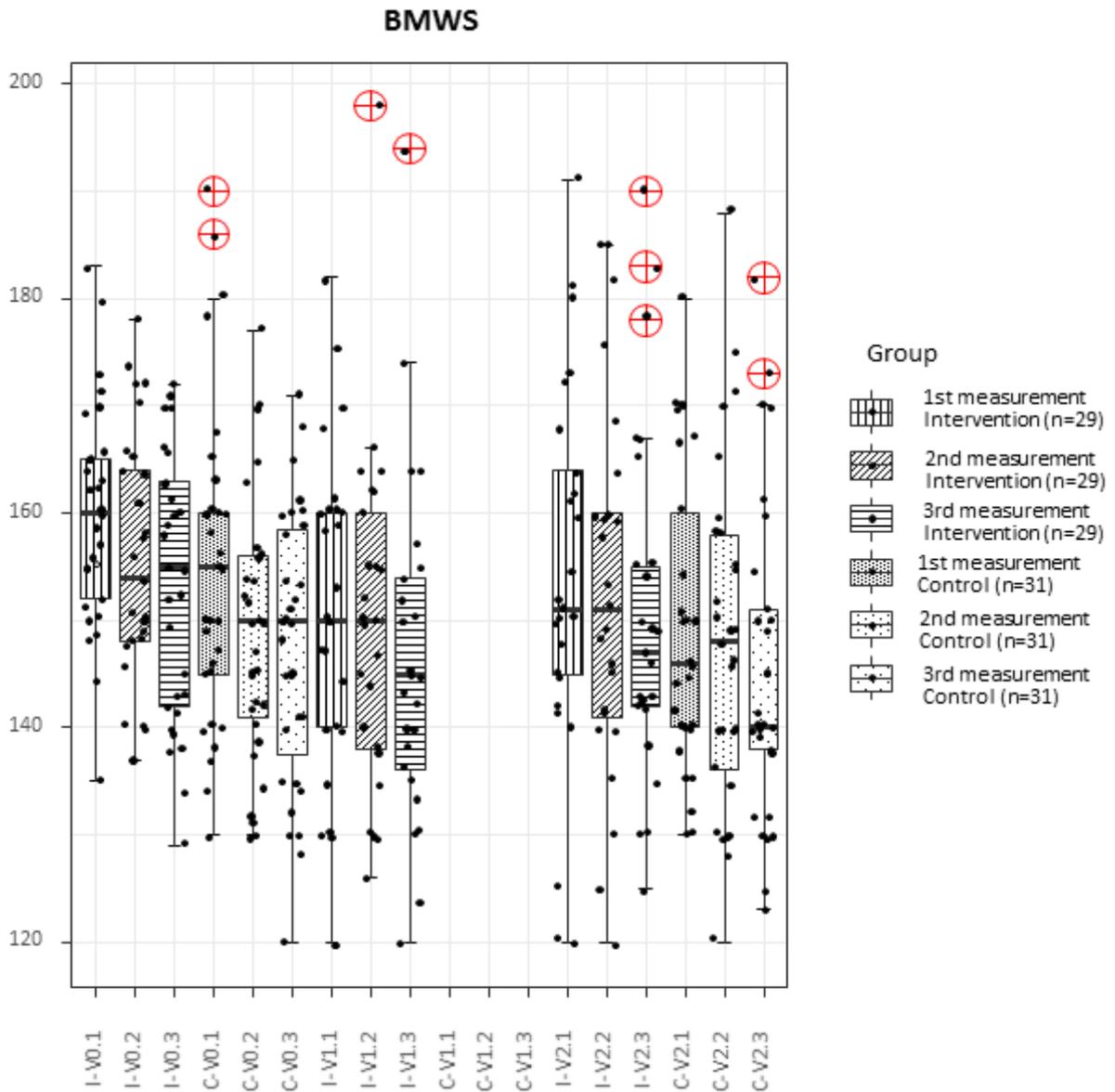


Abbildung 4: Einzelne Ruhe-Blutdruckmessungen (systolische Werte). Die Interventionsgruppe (I) ist hier bei V0, V1 und V2 in Streifenmustern dargestellt (erste Messung ist längs-, zweite schräg-, dritte quergestreift dargestellt), die Kontrollgruppe (C) bei V0 und V2 in Punktmustern (erste Messung dicht, zweite mittelstark und dritte spärlich gepunktet dargestellt)

6.4.2 Diastolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen)

Der diastolische Blutdruck in der Praxis-Messung sank in der Interventionsgruppe von $98,42 \pm 7,08$ mmHg um $3,38 \pm 7,62$ mmHg auf $95,04 \pm 7,74$ mmHg, welches eine signifikante Änderung gegenüber Baseline darstellt (p-Wert = 0,05). In der Kontrollgruppe sank der diastolische Wert von $91 \pm 7,45$ mmHg um $0,87 \pm 7,24$ mmHg auf $90,13 \pm 9,57$ mmHg, was im internen Vergleich keine deutliche Veränderung darstellt. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein deutlicher Unterschied (p-Wert = 0,22). Dies ist in Abbildung 5 veranschaulicht.

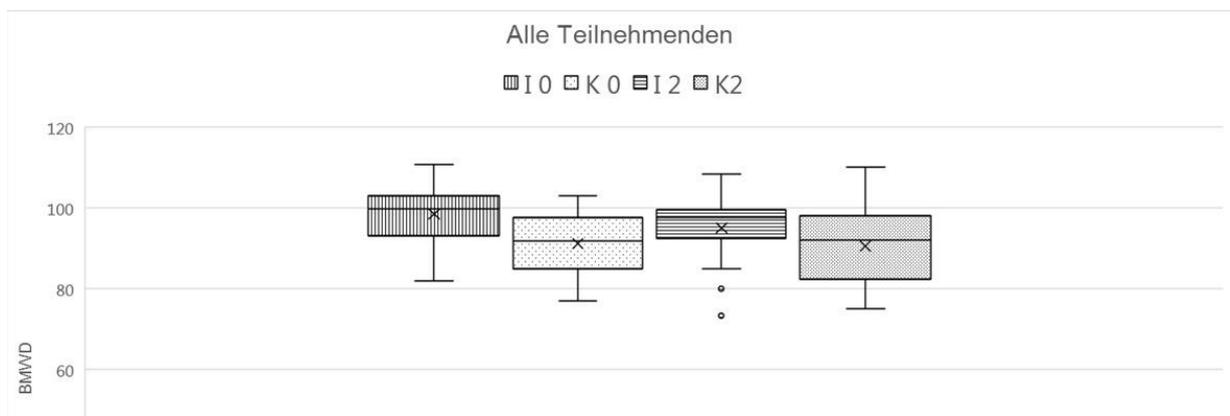


Abbildung 5: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte (diastolisch). Die Werte der Interventionsgruppe sind zu Studienbeginn in Längsstreifen und zu Studienende in Querstreifen aufgetragen. Die Werte der Kontrollgruppe sind zu Studienbeginn spärlich gepunktet, zu Studienende dicht.

6.4.3 Herzfrequenz in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen)

Die Herzfrequenz in der Praxis-Messung stieg in der Interventionsgruppe von $70,24 \pm 11,24$ /min um $0,81 \pm 10,85$ /min auf $71,05 \pm 11,87$ /min an und sank in der Kontrollgruppe von $73,79 \pm 11,04$ /min um $1,59 \pm 6,14$ /min auf $72,2 \pm 9,79$ /min. Weder im internen Vergleich (Interventionsgruppe: p-Wert = 0,71, Kontrollgruppe: p-Wert = 0,19) noch im Vergleich zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,37) zeigten sich deutliche Veränderungen bzw. Unterschiede.

6.4.4 Serum-Ferritin

Das Serum Ferritin sank über den Beobachtungszeitraum in der Interventionsgruppe signifikant von $164,2 \pm 138,91$ µg/l um $95,48 \pm 69,21$ µg/l auf $68,72 \pm 75,12$ µg/l (p-Wert = 0,00), während es in der Kontrollgruppe von $129,83 \pm 97,47$ µg/l um $8,9 \pm 45,39$ µg/l auf

138,72 ±122 µg/l anstieg (p-Wert = 0,46). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant (p-Wert = 0,00).

6.4.5 Hämatokrit

Der Hämatokrit sank über den Beobachtungszeitraum in der Interventionsgruppe signifikant, von 0,44 ±0,03 um 0,02 ±0,03 auf 0,42 ±0,04 (p-Wert = 0,00), während er in der Kontrollgruppe stabil auf 0,43 ±0,03 blieb (Änderung: -0,01 ±0,02, p-Wert = 0,04). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant (p-Wert = 0,02).

6.4.6 Serum-Eisen

Das Serum-Eisen sank in beiden Gruppen signifikant, in der Interventionsgruppe sank es von 17,32 ±5,17 µmol/l um 3,47 ±6,4 µmol/l auf 13,86 ±5,1 µmol/l (p-Wert = 0,02) und in der Kontrollgruppe von 19,33 ±7,44 µmol/l um 2,5 ±6,72 µmol/l auf 16,83 ±4,95 µmol/l (p-Wert = 0,04). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht deutlich (p-Wert = 0,32).

6.4.7 Triglyceride

Die Triglyceride im Blut sanken in beiden Gruppen. In der Interventionsgruppe sanken sie von 2,65 ±2,08 mmol/l um 0,22 ±1,58 mmol/l auf 2,44 ±1,45 mmol/l und in der Kontrollgruppe von 2,29 ±1,35 mmol/l um 0,09 ±1,01 mmol/l auf 2,19 ±1,3 mmol/l. Weder im internen Vergleich (Interventionsgruppe: p-Wert = 0,75, Kontrollgruppe: p-Wert = 0,59) noch im Vergleich zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,82) zeigten sich deutliche Veränderungen bzw. Unterschiede.

6.4.8 LDL- Cholesterin

Die Low Density Lipoproteine im Blut blieben in der Interventionsgruppe fast stabil bei 3,7 ±1,02 mmol/l (Änderung: 0 ±0,51 mmol/l) und stiegen in der Kontrollgruppe von 3,74 ±1,21 mmol/l um 0,22 ±0,67 mmol/l auf 3,96 ±1,16 mmol/l an. Weder im internen Vergleich (Interventionsgruppe: p-Wert = 0,78, Kontrollgruppe: p-Wert = 0,14) noch im Vergleich zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,18) zeigten sich deutliche Veränderungen bzw. Unterschiede.

6.4.9 HDL-Cholesterin

Die High Density Lipoproteine im Blut stiegen in der Interventionsgruppe von 1,4 ±0,39 mmol/l um 0,04 ±0,17 mmol/l auf 1,44 ±0,32 mmol/l an (Wert = 0,07) und blieben in der Kontrollgruppe quasi stabil bei 1,5 ±0,37 mmol/l (Änderung: 0 ±0,2 mmol/l) (p-Wert

= 0,66). Im Vergleich zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,2) zeigten sich keine deutlichen Unterschiede.

Tabelle 10: Entwicklung der Nebenzielparameter

	Interventionsgruppe			p-Wert ΔV0- V2	Kontrollgruppe			p-Wert ΔV0- V2	p-Wert Grupp.- vgl Δ
	V0	Δ	V2		V0	Δ	V2		
RR sys [mmHg]	159.56 ±11.1	-5.72 ±16.45	153.84 ±18.06	0.08	154.31 ±15.3	-5 ±13.09	149.31 ±14.14	0.03	0.07
RR dia [mmHg]	100.32 ±6.75	-4.04 ±7.37	96.28 ±7.23	0.02	93.97 ±8.47	-3.97 ±10.2	90 ±11.22	0.07	0.73
Herz- frequenz [min]	70.24 ±11.24	0.81 ±10.85	71.05 ±11.87	0.71	73.79 ±11.04	-1.59 ±6.14	72.2 ±9.79	0.19	0.37
Ferritin [µg/l]	164.2 ±138.91	-95.48 ±69.21	68.72 ±75.12	0.00	129.83 ±97.47	8.9 ±45.39	138.72 ±122.9	0.46	0.00
Hkt	0.44 ±0.03	-0.02 ±0.03	0.42 ±0.04	0.00	0.43 ±0.03	-0.01 ±0.02	0.43 ±0.03	0.04	0.02
Eisen [µmol/l]	17.32 ±5.17	-3.47 ±6.4	13.86 ±5.1	0.02	19.33 ±7.44	-2.5 ±6.72	16.83 ±4.95	0.04	0.32
Tri- glyceride [mmol/l]	2.65 ±2.08	-0.22 ±1.58	2.44 ±1.45	0.75	2.29 ±1.35	-0.09 ±1.01	2.19 ±1.3	0.59	0.82
LDL [mmol/l]	3.7 ±1.03	0 ±0.51	3.7 ±1.02	0.78	3.74 ±1.21	0.22 ±0.67	3.96 ±1.16	0.14	0.18
HDL [mmol/l]	1.4 ±0.39	0.04 ±0.17	1.44 ±0.32	0.07	1.5 ±0.39	0 ±0.2	1.5 ±0.37	0.66	0.2

6.5 Subgruppenanalyse

6.5.1 Teilnehmende mit Ferritin-Wert über 140 µg/l

An der vorliegenden Studie nahmen 23 Personen teil, deren Serum-Ferritin-Werte bei der Eingangsuntersuchung über 140 µg/l lagen. Hiervon waren 12 der Interventions- und 11 der Kontrollgruppe zugeordnet. In dieser Subgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied im gruppeninternen Vergleich in der Interventionsgruppe bei der Änderung der

diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe (p-Wert = 0,03). In der Interventionsgruppe sanken die Mittelwerte von 100,77 ±5,31 mmHg um 5,21 ±7,15 mmHg auf 95,56 ±6.64 mmHg. In der Kontrollgruppe sanken die Mittelwerte von 89,21 ±8,51 mmHg um 0,56 ±7,62 mmHg auf 88,65 ±8,43 mmHg (p-Wert = 0,79). Im Gruppenvergleich ist der Unterschied der Änderungen nicht deutlich (p-Wert = 0,19). Dies ist zur besseren Übersicht in Tabelle 11 und in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 11: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei den Teilnehmenden mit Ferritin-Wert > 140 µg/l

	Interventionsgruppe Ferritin > 140 µg/l				Kontrollgruppe Ferritin > 140 µg/l				p-Wert Grupp.-vgl Δ
	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	
RR sys [mmHg]	156.29 ±10.31	-2.23 ±15.2	154.06 ±17.79	0.44	156.21 ±13.95	-1.4 ±11.53	154.81 ±16.36	0.9	0.34
RR dia [mmHg]	100.77 ±5.31	-5.21 ±7.15	95.56 ±6.64	0.03	89.21 ±8.51	-0.56 ±7.62	88.65 ±8.43	0.79	0.19

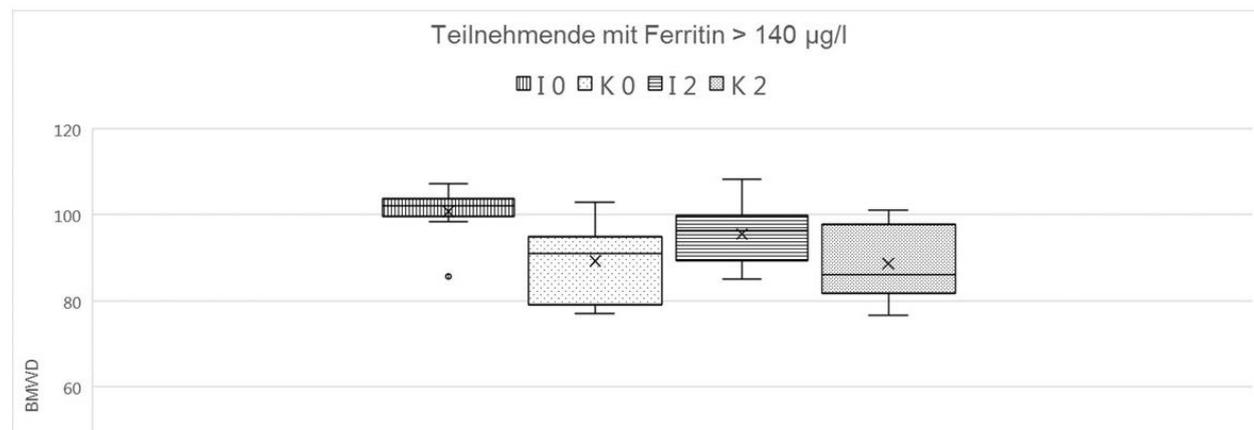


Abbildung 6: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit Ferritin > 140 µg/l. Die Werte der Interventionsgruppe sind zu Studienbeginn in Längsstreifen und zu Studienende in Querstreifen aufgetragen. Die Werte der Kontrollgruppe sind zu Studienbeginn spärlich gepunktet, zu Studienende dicht.

Des Weiteren deutet sich in dieser Subgruppe bezüglich des Hauptzielparameters Mittelwert der diastolischen Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung eine Tendenz zur Überlegenheit der Interventionsgruppe an. So sanken in der Interventionsgruppe die Werte von 91,08 ±8,04 mmHg um 2,5 ±5,14 mmHg auf 88,58 ±6,67 mmHg (p-Wert des gruppeninternen Vergleichs = 0,09). In der Kontrollgruppe stiegen die Werte von 83,27 ±6,59 mmHg um 0,82 ±4,53 mmHg auf 84,09 ±9,13 mmHg an (p-Wert des gruppeninternen Vergleichs = 0,65). Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war die Änderung der diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe in dieser Subgruppe nicht deutlich (p-Wert = 0,15). Dies ist zur besseren Übersicht in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Entwicklung der 24-Stunden-Mittelwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung bei den Teilnehmenden mit Ferritin-Wert > 140 µg/l

	Interventionsgruppe Ferritin > 140 µg/l				Kontrollgruppe Ferritin > 140 µg/l				p-Wert Gruppen- vgl Δ
	V0	Δ	V2	p- Wert ΔV0- V2	V0	Δ	V2	p- Wert ΔV0- V2	
RR ²⁴ sys [mmHg]	145 ±7.06	-0.5 ±6.27	144.5 ±7.94	0.82	139 ±10.14	1.45 ±6.39	140.45 ±11.85	0.69	0.57
RR ²⁴ dia [mmHg]	91.08 ±8.04	-2.5 ±5.14	88.58 ±6.67	0.09	83.27 ±6.59	0.82 ±4.53	84.09 ±9.13	0.65	0.15

6.5.2 Teilnehmende im Alter von unter 60 Jahren

In der Subgruppe der Teilnehmenden im Alter von unter 60 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,01) im Gruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei der Änderung der diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe (s. Tabelle 13 und Abbildung 7). An der Studie nahmen 31 Personen teil, die jünger als 60 Jahre alt waren. Hiervon waren 18 der Interventions- und 13 der Kontrollgruppe zugeordnet. In dieser Interventionsgruppe sanken die Mittelwerte von 99,42 ±6,44 mmHg um 4,03 ±8,2 mmHg auf 95,39 ±6,37 mmHg. In dieser Kontrollgruppe stiegen die Mittelwerte von 93,02 ±6,19 mmHg um 2,8 ±5,08 mmHg auf 95,82 ±7,87 mmHg an (gruppeninterner Vergleich: Interventionsgruppe: p-Wert = 0,07, Kontrollgruppe: p-Wert = 0,06).

Tabelle 13: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei den Teilnehmenden jünger als 60 Jahre

	Interventionsgruppe < 60 J.				Kontrollgruppe < 60 J.				p-Wert Grupp.-vgl Δ
	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	
RR sys [mmHg]	156.31 ±10.93	-4.66 ±14.05	151.65 ±10.5	0.2	147.85 ±12.99	-3.11 ±11.09	144.74 ±7.53	0.36	0.44
RR dia [mmHg]	99.42 ±6.44	-4.03 ±8.2	95.39 ±6.37	0.07	93.02 ±6.19	-2.8 ±5.08	95.82 ±7.87	0.06	0.01

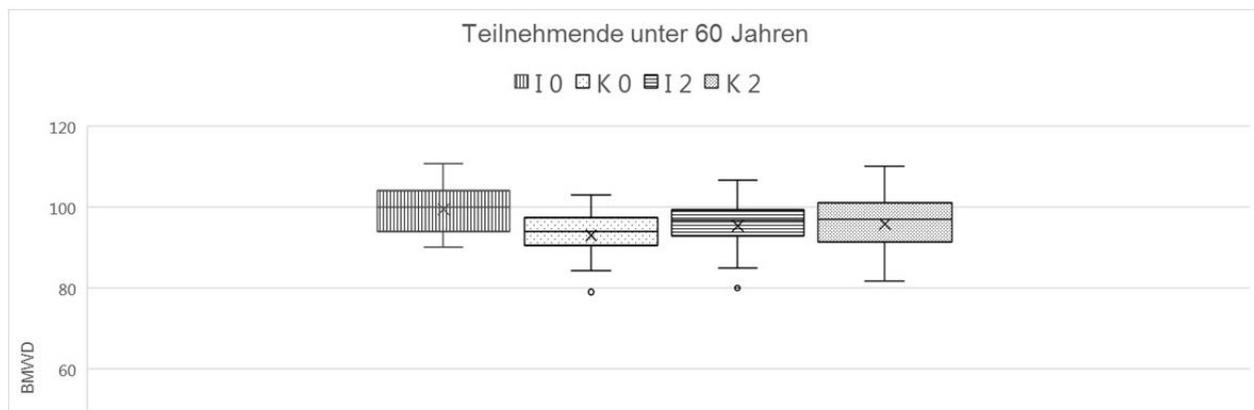


Abbildung 7: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden jünger als 60 Jahre. Die Werte der Interventionsgruppe sind zu Studienbeginn in Längsstreifen und zu Studienende in Querstreifen aufgetragen. Die Werte der Kontrollgruppe sind zu Studienbeginn spärlich gepunktet, zu Studienende dicht.

6.5.3 Teilnehmende mit Body-Mass-Index > 26 kg/m²

In der Subgruppe der Teilnehmenden mit BMI > 26 kg/m² zeigte sich im Gruppenvergleich ein tendenzieller Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der Änderung der diastolischen Werte der Ruhe-Blutdruckmessung (p-Wert = 0,06; vgl. Tabelle 14 und Abbildung 8). An der Studie nahmen 31 Personen mit BMI > 26 kg/m² teil. Hiervon waren 17 der Interventions- und 14 der Kontrollgruppe zugeordnet. In dieser Interventionsgruppe sanken die Werte von 88,29 ±6,25 mmHg um 1,94 ±3,51 mmHg auf 86,35 ±7,8 mmHg. In dieser Kontrollgruppe stiegen die Werte von 84,36 ±5,89 mmHg um 0,86 ±4,29 mmHg auf 85,21 ±7,69 mmHg an. Im gruppeninternen Vergleich war die

Änderung in der Interventionsgruppe signifikant (p-Wert = 0,02), in der Kontrollgruppe nicht (p-Wert = 0,4).

Tabelle 14: Entwicklung der Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit BMI > 26 kg/m²

	Interventionsgruppe BMI > 26 kg/m ²				Kontrollgruppe > 26 kg/m ²				
	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	p-Wert Grupp.vgl Δ
RR sys [mmHg]	143.88 ±7.84	-1.94 ±6.02	141.94 ±9.58	0.17	139.64 ±10.26	1.71 ±6.04	141.36 ±13.2	0.53	0.13
RR dia [mmHg]	88.29 ±6.25	-1.94 ±3.51	86.35 ±7.8	0.02	84.36 ±5.89	0.86 ±4.29	85.21 ±7.69	0.4	0.06

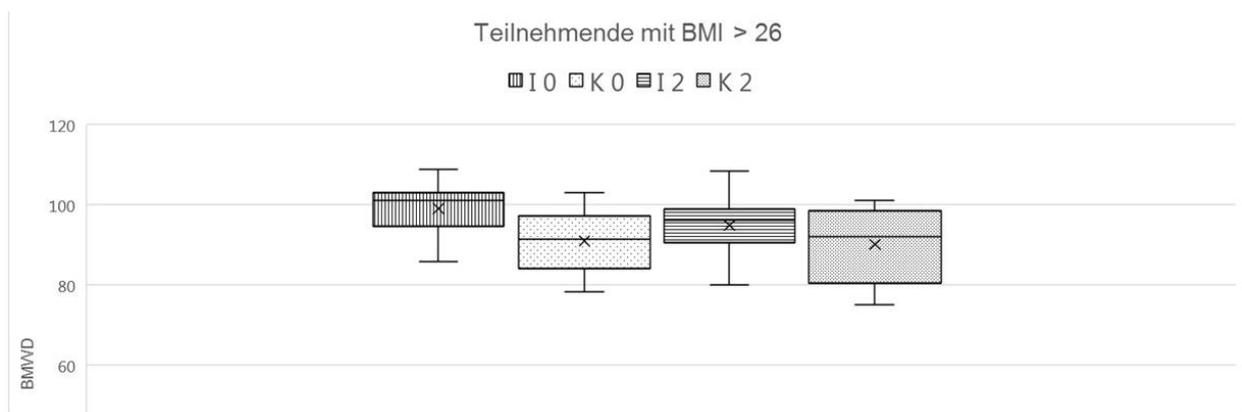


Abbildung 8: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden mit BMI > 26. Die Werte der Interventionsgruppe sind zu Studienbeginn in Längsstreifen und zu Studienende in Querstreifen aufgetragen. Die Werte der Kontrollgruppe sind zu Studienbeginn spärlich gepunktet, zu Studienende dicht.

6.5.4 Geschlechterdifferenzen

In der Subgruppe der Teilnehmenden männlichen Geschlechts zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei der Änderung der diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe (p-Wert = 0,03) (vgl. Tabelle 15). An der Studie nahmen 30 Männer teil. Der Interventionsgruppe gehörten 15 Männer an, der Kontrollgruppe ebenfalls 15 Männer (vgl. Tabelle 3). In dieser Interventionsgruppe sanken die Mittelwerte von 101,51 ±5,83 mmHg um 6,5 ±6.09 mmHg auf

95,01 ±5,36 mmHg. In dieser Kontrollgruppe sanken die Mittelwerte von 91,18 ±7,19 mmHg um 0,36 ±6,92 mmHg auf 90,82 ±7,95 mmHg. Im gruppeninternen Vergleich war die Änderung in der Interventionsgruppe signifikant (p-Wert = 0,00), in der Kontrollgruppe nicht (p-Wert = 0,86). Dies ist zur besseren Übersicht in Tabelle 15 und in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 15: Entwicklung der Werte der Ruhe-Blutdruckmessung bei Teilnehmenden männlichen Geschlechts

	Interventionsgruppe ♂				Kontrollgruppe ♂				p-Wert Grupp.-vgl Δ
	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	
RR sys [mmHg]	156.08 ±8.81	-3.16 ±15.63	152.92 ±15.23	0.48	156.23 ±12.03	-3.32 ±10.58	152.92 ±14.33	0.31	0.54
RR dia [mmHg]	101.51 ±5.83	-6.5 ±6.09	95.01 ±5.36	0.00	91.18 ±7.19	-0.36 ±6.92	90.82 ±7.95	0.86	0.03

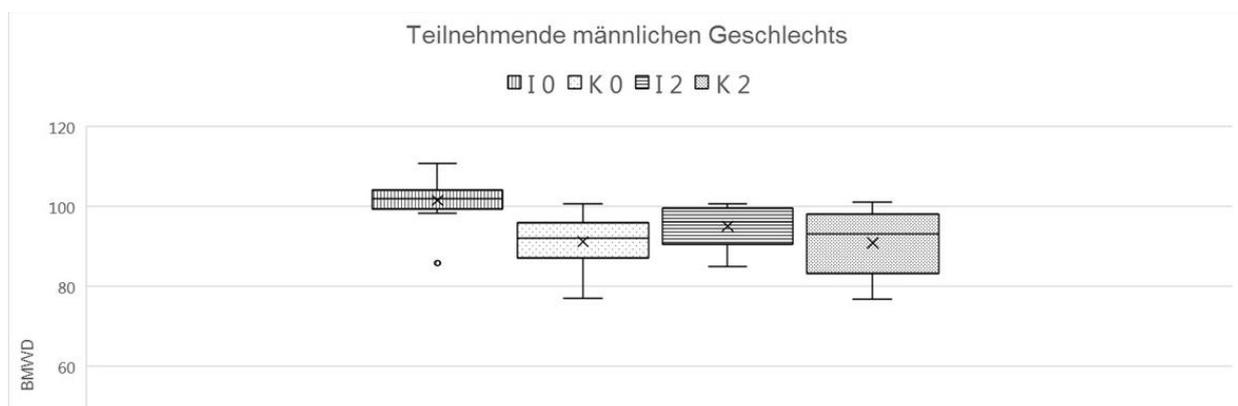


Abbildung 9: Entwicklung der diastolischen Ruhe-Blutdruckwerte bei Teilnehmenden männlichen Geschlechts. Die Werte der Interventionsgruppe sind zu Studienbeginn in Längsstreifen und zu Studienende in Querstreifen aufgetragen. Die Werte der Kontrollgruppe sind zu Studienbeginn spärlich gepunktet, zu Studienende dicht.

Zum Vergleich sind in Tabelle 16 die Werte der Teilnehmenden weiblichen Geschlechts aufgeführt. Hier zeigten sich keine deutlichen Änderungen.

Tabelle 16: Entwicklung der Werte der Ruhe-Blutdruckmessung bei Teilnehmenden weiblichen Geschlechts

	Interventionsgruppe ♀				Kontrollgruppe ♀				p-Wert Grupp.-vgl Δ
	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	V0	Δ	V2	p-Wert ΔV0-V2	
RR sys [mmHg]	158.35 ±13.76	-3.97 ±13.8	154.38 ±16.97	0.29	148.47 ±12.19	-1.17 ±14.19	147.31 ±16.33	0.86	0.66
RR dia [mmHg]	95.08 ±7	-0.01 ±7.9	95.08 ±9.97	0.97	90.84 ±7.88	-1.28 ±7.68	89.56 ±10.93	0.57	0.74

6.6 Unerwünschte Ereignisse

In Zusammenhang mit der Intervention traten bei einer Teilnehmerin Schwäche, Schwindel und Konzentrationsschwierigkeiten auf. Bei einer weiteren Teilnehmerin der Interventionsgruppe entwickelte sich im Studienverlauf eine Anämie (s. Tabelle 17). Insgesamt wurde der Aderlass von den Teilnehmenden gut vertragen.

Tabelle 17: Verlauf der Laborparameter bei teilnehmender Person mit Anämie-Entwicklung

	V0	V1	V2	Normwerte
Hb [mmol/l]	8.1	7.4	6.9	7.4 – 9.9
Hkt	0.39	0.36	0.35	0.38 – 0.44
MCV [fl]	92.9	94.2	96.6	85 – 98
MCH [fmol]	1.96	1.93	1.91	1.74 – 2.05
Serum-Ferritin [µg/l]	37	-	9	20 – 250
Serum-Eisen [µmol/l]	11.8	-	3.3	10.6 – 28.3

7 Diskussion

7.1 Fragestellung dieser Studie

Ziel der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studie war die Beantwortung der Frage, ob die Aderlass-Therapie bei Hypertoniker*innen günstigen Einfluss auf die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung hat. Darüber hinaus sollte die Wirkung auf die Ergebnisse der Ruhe-Blutdruckmessung und auf Blutwerte des Eisen- und Fettstoffwechsels untersucht werden.

Es zeigte sich in der Studienpopulation kein deutlicher Therapieeffekt in den Hauptzielparametern. Bei den Nebenzielparametern gab es in der Ruhe-Messung des diastolischen Blutdrucks Hinweise auf einen günstigen Effekt. Wie erwartet zeigte sich als Verlaufsveränderung eine signifikante Senkung des Serum-Ferritins und des Hämatokrit. Beim Serum-Eisen deutete sich dieser Effekt nur an.

Insgesamt spiegeln sich die günstigen Wirkeffekte des Aderlasses und der Eisenreduktion auf den Blutdruck, welche sich in vorausgegangenen Studien gezeigt hatten, in dieser Studie nicht deutlich wider.

7.2 Stärken und Schwächen

In dieser Studie wurde erstmals eine randomisiert-kontrollierte Untersuchung zum Aderlass mit einer 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Diese hat gegenüber der manuellen oder automatischen Messung am Studienort u.a. den Vorteil, den sogenannten „Weißkitteleffekt“ zu umgehen, bei dem die Messwerte durch die Aufregung und Anspannung der Praxis-Situation verfälscht werden. Es ergibt sich durch die Vielzahl an Messungen ein realistischerer Wert. Das kardiovaskuläre Risiko ist mit dem ambulanten Blutdruckmonitoring am besten einzuschätzen.

In der vorliegenden Studie sank der gemessene Blutdruck der Teilnehmenden beider Gruppen in der Ruhe-Blutdruckmessung mit jeder Einzelmessung. Dies ist in Abbildung 4 veranschaulicht. Das Absinken des gemessenen Wertes bei jeder Einzelmessung könnte mit dem „Weißkitteleffekt“ erklärt werden, welcher bei jeder Messung geringer ins Gewicht fällt. Man könnte sogar vermuten, dass die deutlichen Effekte, die sich in anderen Studien ohne 24-Stunden-Blutdruckmessung, gegenüber unserer Studie gezeigt haben, partiell durch diesen Effekt erklärbar sein könnten, worauf beispielsweise Kamhieh-Milz und Kolleg*innen hinweisen (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

Die Baseline-Population der Interventions- und Kontrollgruppen dieser Studie war trotz Randomisierung tendenziell unterschiedlich in den Parametern Gewicht (vgl. Tabelle 4) und diastolischer Wert der 24-Stunden-Blutdruckmessung (vgl. Tabelle 5). Im diastolischen Wert der Ruhe-Blutdruckmessung war der Unterschied sogar signifikant (p -Wert = 0,00; vgl. Tabelle 6). Da die Gruppen zu Studienbeginn Unterschiede aufwiesen, sind sie nicht gut vergleichbar.

Body-Mass-Index, Gewicht und Bauchumfang wurden ausschließlich zu Baseline bestimmt. Es fand auch keine Befragung der Teilnehmenden hinsichtlich ihrer Lebensgewohnheiten bzgl. Sport und Ernährung, bzw. möglichen Veränderungen derselben über den Zeitraum der Studie statt. Daher ist uns nicht bekannt, ob es hier Änderungen gab, die die Entwicklung der Haupt- und Nebenzielparameter beeinflusst haben können.

7.2.1 Rahmenbedingungen

7.2.1.1 Menge und Intervall

In der Studie zu Blutspenden von der Arbeitsgruppe um Kamhieh-Milz durften die Teilnehmenden selbst entscheiden, ob sie im Beobachtungszeitraum von einem Jahr einmalig oder bis zu vier Mal Blut spendeten. Das entnommene Volumen lag jeweils bei ca. 480 ml. Die Blutdrucksenkung, welche bei den Teilnehmenden dieser Studie beobachtet werden konnte, war umso ausgeprägter, je häufiger sie gespendet hatten, wobei ein zeitlicher Abstand von mindestens drei Monaten zwischen den Spenden eingehalten werden musste (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

Houschyar und Kolleg*innen entnahmen beim ersten Aderlass 300 ml Blutvolumen und beim zweiten Aderlass nach vier Wochen, angepasst an den Serum-Ferritin-Wert der teilnehmenden Person, zwischen 350 ml und 500ml (vgl. Houschyar et al. 2012).

Die Arbeitsgruppe von Meyers beobachtete, dass Menschen, die über einen Zeitraum von drei Jahren häufiger als ein Mal jährlich Blut gespendet hatten, zehn Jahre später weniger Antihypertensiva benötigten als solche, die nur gelegentlich gespendet hatten. Außerdem hatten Personen, welche häufiger gespendet hatten, ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (vgl. Meyers et al. 2002).

Zacharski und Kolleg*innen konnten teils gute Effekte zeigen, indem sie zwei Mal jährlich im Durchschnitt 411 ml Blut abließen. Dies sei zu empfehlen, da dies den Ferritin-Spiegel auf dem Niveau von Kindern und prämenopausalen Frauen halten sollte (vgl. Zacharski

et al. 2011). Nach Fraser et al. (2001) verlieren menstruierende Frauen normalerweise bis zu 60 ml Blut monatlich, was mit bis zu 720 ml Blut jährlich einer ähnlichen Menge entspricht (vgl. Zacharski et al. 2007).

Zum Vergleich wurde in der vorliegenden Studie zwei Mal mit zeitlichem Abstand von sechs Wochen ein Blutvolumen von 500 ml entnommen. In Zusammenschau unserer Ergebnisse mit Ergebnissen und Empfehlungen aus anderen Studien liegt die Vermutung nahe, dass Aderlässe im zeitlichen Mindestabstand von ungefähr zwei Monaten, jedoch häufiger als ein Mal jährlich durchgeführt werden sollten um effektiv zu sein. Bei häufigeren Entnahmen sollte das jeweils zu entnehmende Blutvolumen angepasst werden. Insgesamt sollte das gelassene Blutvolumen ca. 500 ml pro Halbjahr betragen.

7.2.1.2 Beobachtungszeitraum

Die Ergebnisse von Houschyar und Kolleg*innen zeigen, dass sich Eisenreduktion durch Aderlass positiv auf Faktoren auswirkt, die Atherosklerose befördern, wie Blutzucker, HbA1c und das LDL/HDL-Verhältnis. Positive Auswirkungen von verminderter Atherosklerose lassen sich besser bei einem längeren Beobachtungszeitraum darstellen, da atherosklerotische Veränderungen über Jahre entstehen (vgl. Houschyar et al. 2012).

Die Arbeitsgruppe von Kamhieh-Milz konnte deutliche Effekte der Eisenreduktion durch Blutspenden auf den Blutdruck zeigen. Der Beobachtungszeitraum lag bei Ihrer Studie bei einem Jahr (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

Meyers und Kolleg*innen beobachteten günstige Effekte zehn Jahre nach der ersten aufgezeichneten Blutspende (vgl. Meyers et al. 2002).

Der Beobachtungszeitraum der Studie der Arbeitsgruppe von Zacharski lag jeweils bei mindestens 2,5 Jahren, durchschnittlich bei 3,5 Jahren (vgl. Zacharski et al. 2007).

In der vorliegenden Studie konnten die günstigen Effekte der Vorstudien nicht deutlich bestätigt werden. Ein Grund hierfür könnte in der Länge des Beobachtungszeitraumes liegen, welcher mit acht Wochen im Vergleich recht kurz gegriffen war.

7.2.1.3 Ausgangsblutdruck

In der Studie von Kamhieh-Milz und Kolleg*innen ließen sich bei Patient*innen mit arterieller Hypertonie Grad 2 (vgl. Tabelle 1) am deutlichsten positive Auswirkungen des Aderlasses beobachten, während bei normotensiven Patient*innen kein Effekt festgestellt werden konnte (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

Da die Teilnehmenden der vorliegenden Studie, den Einschlusskriterien entsprechend, Patient*innen mit nicht medikamentös vorbehandelter arterieller Hypertonie Grad 1 WHO waren, gab es hier keine Studienteilnehmer*innen mit Blutdruckwerten über 160/100 mmHg.

7.3 Subgruppen

7.3.1 Menschen mit Serum-Ferritin-Werten über 140 µg/l

Wie eingangs beschrieben (vgl. S. 18 f.) wird dem Ferritin-Wert eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben. 140 µg/l ist der obere Ferritin-Normwert für Menschen unter 18 Jahren (vgl. S.18).

Die Arbeitsgruppe von Salonen untersuchte über einen Zeitraum von drei Jahren fast 2.000 Männer im Alter zwischen 42 und 60 Jahren, welche von klinisch apparenter koronarer Herzkrankheit betroffen waren. Teilnehmende mit Serum-Ferritin-Werten ≥ 200 µg/l hatten ein 2,2-fach erhöhtes Risiko für akuten Myokardinfarkt, verglichen mit Teilnehmenden mit niedrigeren Serum-Ferritin-Werten. Erhöhtes Serum-Ferritin war also ein starker Risikofaktor für einen akuten Myokardinfarkt. Dieses Risiko wurde bei Teilnehmenden mit LDL-Werten $\geq 5,0$ mmol/l noch deutlicher. Auch die Eisenaufnahme mit der Nahrung zeigte eine signifikante Korrelation mit dem kardiovaskulären Risiko (vgl. Salonen et al. 1992).

In einer randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie beobachteten Salonen und Kolleg*innen bei 14 männlichen Rauchern einen Anstieg der Oxidationsbeständigkeit von VLDL/LDL im Serum in Korrelation mit dem Absinken von Serum-Ferritin durch dreimaligen Aderlass von 500 ml im Zeitraum von 14 Wochen. Oxidation von VLDL/LDL wird als mitbeteiligt an der Entstehung von Atherosklerose betrachtet (vgl. Salonen et al. 1995).

Außerdem gibt es verschiedene Hypothesen, wie Eisen in seinen proinflammatorischen oder oxidativen Eigenschaften als gesundheitsschädlich wirkt (vgl. S. 20).

In einer vier Jahre andauernden prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Ascherio mit 3.8244 männlichen herzgesunden Blutspendern war regelmäßiges Blutspenden zwar eng mit dem Absinken des Ferritin-Wertes assoziiert, konnte damit jedoch weder den

Blutdruckwert noch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken (vgl. Ascherio et al. 2001).

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien bezüglich der Zusammenhänge zwischen Blutspende oder Aderlass mit Ferritin-Werten sowie kardiovaskulärem Risiko und Blutdruck sind also widersprüchlich. Ein Grund für die Unregelmäßigkeiten bei der Untersuchung des Zusammenhangs könnte in der Tatsache begründet liegen, dass Ferritin ein Akute-Phase-Protein ist, und als solches auch bei Infekt oder Entzündung sowie bösartigen Erkrankungen im Serum ansteigt. Des Weiteren liegen sehr heterogene Studiendesigns vor.

Bei Betroffenen von hereditärer Hämochromatose, welche Mutationen im HFE-Gen tragen, ist durch Hepcidin-Mangel und das damit ungebunden vorliegende Ferroportin die Eisenresorption im Dünndarm ungehemmt. Dies führt zu Eisenüberladung. Plasma-Ferritin, Serum-Eisen und Transferrinsättigung sind dann erhöht (vgl. Herold 2018: 545-546). Trotzdem haben Betroffene kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Denn der Hepcidin-Mangel sorgt durch Ferroportin für den Eisenexport aus Makrophagen, welche wiederum eine wichtige Rolle in der Pathogenese von atherosklerotischen Plaques spielen. Dies scheint protektiv gegenüber Atherosklerose zu sein (vgl. Kraml 2017: 57; Valenti et al. 2011).

Die Arbeitsgruppe von Valenti untersuchte Menschen mit dem metabolischen Syndrom mit und ohne Mutationen im HFE-Gen. Bei Teilnehmenden ohne Defekt im HFE-Gen führte induziertes, erhöhtes intrazelluläres Eisen zur vermehrten Transkription und Expression der Entzündungsmediatoren monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) und Interleukin-6 (IL-6), während diese proinflammatorische Antwort bei Menschen mit Hämochromatose fehlte. Außerdem korrelierte diese Eisen-abhängige Zytokin-Freisetzung mit dem Schweregrad des vorhandenen Gefäßschadens. Bei gesunden Menschen führte erhöhtes intrazelluläres Eisen ebenfalls zu einem Anstieg von MCP-1. Dies deutet darauf hin, dass es sich um eine physiologische Reaktion auf Eisen-Stress handelt. Träger*innen der Mutation im HFE-Gen, welche für milde Eisenüberladung prädisponiert sind, zeigen eine verminderte Fähigkeit, Eisen intrazellulär zu akkumulieren. Bei diesen Teilnehmenden war die Hochregulierung von MCP-1 und IL-6 gehemmt. Dies kann für den fehlenden Zusammenhang zwischen Eisenüberladung und

beschleunigter Atherosklerose bei Menschen mit Hämochromatose verantwortlich gemacht werden (vgl. Valenti et al. 2011).

Bei Betroffenen von β -Thalassämie und Sichelzellanämie hingegen findet sich hämolysebedingt mehr redoxaktives Eisen im Blut, der Ferritin-Wert und die Eisensättigung sind erhöht (vgl. Cario et al. 2016). Außerdem liegt häufig eine sekundäre Eisenüberladung durch regelmäßige Erythrozyten-Transfusionen vor. In Studien zeigten sich bei Patient*innen mit β -Thalassämie verstärkt Arterienverhärtung und endotheliale Dysfunktion und bei Patient*innen mit Sichelzellanämie häufiger ischämische Schlaganfälle (vgl. Cheung et al. 2002; Caughey et al. 2014).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie nur die Teilnehmenden, deren Serum-Ferritin-Wert zu Studienbeginn über 140 $\mu\text{g/l}$ lag, zeigt sich, dass bei dieser Subgruppe der Interventionsgruppe die Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung geringfügig stärker gesunken sind, als bei allen Teilnehmenden der Interventionsgruppe oder bei den Teilnehmenden dieser Subgruppe der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 12). Außerdem sanken bei diesen Teilnehmenden der Interventionsgruppe die diastolischen Werte der Ruhe-Blutdruckmessung stärker im Vergleich mit allen Teilnehmenden der Interventionsgruppe und stärker als bei jenen dieser Subgruppe der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 11). Teilnehmende mit Serum-Ferritin-Wert über 140 $\mu\text{g/l}$ zu Studienbeginn profitierten zu Studienende also etwas mehr von der Intervention als Teilnehmende mit niedrigerem Ferritin-Wert.

7.3.2 Menschen unter 60 Jahren

Die Arbeitsgruppe von Zacharski beobachtete über sechs Jahre Menschen mit PAVK (peripherer arterieller Verschlusskrankheit), die in einem sechsmonatlichen Intervall zur Ader gelassen wurden. Insgesamt zeigte sich kein deutlicher Effekt für Mortalität, nicht-tödliche Herzinfarkte oder Schlaganfälle. Bei den Patient*innen, bei denen die Eisenreduktion vor dem 60. Lebensjahr initiiert worden war, war das Outcome hinsichtlich Überleben, Herzinfarkt und Schlaganfall jedoch signifikant besser (vgl. Zacharski et al. 2007). Bei Kamhieh-Milz und Kolleg*innen waren die Teilnehmenden zwischen 18 und 65 Jahre alt. Hier konnte eine signifikante Reduktion des Blutdrucks durch Blutspende gezeigt werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass eher jüngere Menschen vom Aderlass profitieren (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie nur die Teilnehmenden, die zu Studienbeginn jünger als 60 Jahre alt waren, ist ein signifikanter Vorteil bei der Änderung der diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten (vgl. Tabelle 13).

7.3.3 Menschen mit Adipositas

In der Studie von der Arbeitsgruppe von Houschyar waren alle Teilnehmenden vom metabolischen Syndrom betroffen und profitierten vom Aderlass im Sinne einer starken Blutdrucksenkung. Der BMI lag hier bei $32.8 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$, was laut der WHO-Definition einer Adipositas entspricht (vgl. Houschyar et al. 2012; World Health Organization 2000).

Legt man den Fokus in der vorliegenden Studie nur auf die Teilnehmenden, deren BMI zum Baseline-Zeitpunkt bei mehr als 26 kg/m^2 lag, zeigt sich bei der Änderung der diastolischen Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung tendenziell ein Vorteil ($p = 0,06$) der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 14). Insgesamt lagen zu Baseline die BMI-Werte in der Interventionsgruppe $28.0 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ und in der Kontrollgruppe bei $26.6 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, was laut der WHO-Definition einer Präadipositas entspricht (vgl. World Health Organization 2000).

Dies führt zu der These, dass übergewichtige Menschen oder Menschen mit dem metabolischen Syndrom in Bezug auf arterielle Hypertonie stärker vom Aderlass profitieren.

7.3.4 Geschlechterunterschiede

Gudmundsdottir und Kolleg*innen fassen in ihrer Arbeit eine Vielzahl von Studien zusammen, die die Unterschiede im kardiovaskulären Risiko von Männern und Frauen aufzeigen. Dabei sei das kardiovaskuläre Risiko von Frauen in der Praxis unterschätzt, da Bluthochdruck als eine Krankheit von Männern wahrgenommen werde. Dieses Risiko ist – in Zusammenhang mit der Menopause – abhängig von multiplen Faktoren wie den Sexualhormonen, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, oxidativem Stress, Endothelin, Gewichtszunahme und Sympathikus-Aktivierung. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Blutdruck von Frauen häufiger, aber gleichzeitig inadäquater, medikamentös eingestellt ist und der Therapieerfolg zudem vom Geschlecht der behandelnden ärztlichen Person abhängt (vgl. Journath et al. 2008). So sind zwei Drittel der behandelten Frauen ungenügend eingestellt (vgl. Gu et al. 2008). Die Leitlinien für die Therapie des Bluthochdruckes sind jedoch (von spezifischer Medikation in

Zusammenhang mit Schwangerschaft abgesehen) gleich für die Geschlechter (vgl. Mancia et al. 2013: 1318-1320). Es ist also dringend notwendig den Fokus in der Forschung auf Frauen-spezifisches Risiko bzw. Ansprechen auf Therapien zu lenken (vgl. Gudmundsdottir et al. 2012).

Wie eingangs erwähnt, ist systolischer Bluthochdruck laut der *Global Burden of Disease* (GBD)-Studie der führende Grund für den Verlust von Lebensjahren in Gesundheit bei Frauen. Bei Männern ist das diesbezügliche Risiko zwar insgesamt noch größer, wird aber noch vom Tabakrauchen übertroffen (vgl. GBD 2016 Risk Factors Collaborators 2017).

Die Datenlage zu Geschlechterunterschieden in Bezug auf Bluthochdruck und Aderlass ist dürftig. Salonen und Kolleg*innen testeten ausschließlich Männer, ebenso wie Ascherio und Kolleg*innen (vgl. Salonen et al. 1995; Ascherio et al. 2001). Die Arbeitsgruppe von Zacharski testete fast ausschließlich Männer (98,8 %) (vgl. Zacharski et al. 2007). Kamhieh-Milz und Kolleg*innen führen die multivariante Analyse nach Geschlecht nicht in der Publikation aus (vgl. Kamhieh-Milz et al. 2016). Houschyar und Kolleg*innen taten dies ebenfalls nicht (vgl. Houschyar et al. 2012). Die Arbeitsgruppe von Meyers beobachtete größtenteils Männer (ca. 70 %). Sie gaben jedoch an, dass der günstige Effekt häufiger Blutspenden bei Frauen stärker ausgeprägt war als bei Männern (vgl. Meyers et al. 2002). Es besteht also weiterhin Forschungsbedarf an der Wirkung der Aderlass-Therapie oder der Blutspende auf Frauen.

7.3.4.1 Befinden und Geschlecht

Die Arbeitsgruppe von Hinrichs untersuchte das Befinden von Blutspender*innen nach der Spende mit Hilfe von Fragebögen. Während bei positiven Aspekten (wie Wohlbefinden, Gefühl der Zufriedenheit, Stolz oder Freude) keine deutlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden wurden, traten Effekte wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Schmerz signifikant häufiger bei Frauen auf (vgl. Hinrichs et al. 2008).

Ebenso traten in der vorliegenden Studie unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Aderlass-Therapie standen, nur bei Teilnehmenden weiblichen Geschlechts auf (vgl. 6.6). Frauen profitierten hinsichtlich der Blutdrucksenkung nicht von der Intervention (vgl. Tabelle 16).

7.3.4.2 Eisenreduktion und Geschlecht

In der vorliegenden Studie wurden die Parameter Ferritin und Hämatokrit durch Aderlass gesenkt. Verschiedene Wissenschaftler*innen haben Untersuchungen bzgl. des Zusammenhangs zwischen Ferritin, Geschlecht und kardiovaskulärem Risiko angestellt.

Die Arbeitsgruppe von Kadoglou untersuchte in einer querschnittsorientierten Kohortenstudie die geschlechtsspezifischen Zusammenhänge zwischen Ferritin und Gesamtsterblichkeit sowie kardiovaskulärem Risiko. Bei Männern ohne chronische Erkrankungen waren hohe Ferritin-Werte mit erhöhter Gesamtsterblichkeit assoziiert, während bei Frauen, ungeachtet chronischer Erkrankungen, niedrige Ferritin-Werte dieses Risiko erhöhten. Außerdem war das kardiovaskuläre Risiko bei Männern ohne chronische Erkrankungen bei erhöhten Ferritin-Werten erhöht (vgl. Kadoglou et al. 2017).

Han und Kolleg*innen untersuchten den Zusammenhang zwischen Geschlecht, Ferritin-Konzentration und dem Risiko für metabolisches Syndrom, Übergewicht und Diabetes bei chinesischen Teilnehmenden. Bei Frauen stieg der Ferritin-Spiegel mit dem Alter an. Bei Männern zeigt sich der Verlauf in Form eines umgekehrten U, niedrig bei Jungen und Alten, in mittlerem Lebensalter hoch. Bei männlichen Teilnehmenden bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ferritin-Spiegel und metabolischem Syndrom, Übergewicht und Diabetes. Bei Frauen fand sich dieser Zusammenhang jedoch nicht (vgl. Han et al. 2014).

Die Arbeitsgruppe von Xu führte ebenfalls in China eine querschnittsorientierte Beobachtung durch. Hier hingegen zeigte sich bei Frauen ein erhöhtes Serum-Ferritin unabhängig assoziiert mit der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis und Plaques in der Arteria Carotis. Bei Männern fand sich dieser Zusammenhang jedoch nicht (vgl. Xu et al. 2017).

Godoy und Kolleg*innen untersuchten die Beziehung zwischen dem Serum-Ferritin-Spiegel und dem Grad der koronaren Herzkrankheit mit Hilfe von Koronarangiographie und begleitender Messung des Serum-Ferritins. Nur bei den teilnehmenden Frauen konnte zwischen den durchschnittlichen Ferritin-Werten und dem Grad der koronaren Herzkrankheit eine Korrelation festgestellt werden. In Bezug auf die Teilnehmenden beider Geschlechter konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (wobei Ferritin-Spiegel von $\geq 80\mu\text{g/l}$ bei Frauen und $\geq 120\mu\text{g/l}$ bei Männern als erhöhte Werte festgesetzt worden waren; vgl. Godoy et al. 2007).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie nur die Teilnehmenden männlichen Geschlechts, zeigen sich signifikante Effekte auf die diastolischen Werte der Ruhe-Blutdruckmessung (vgl. Tabelle 15).

7.4 Ausblick

Die sich andeutenden Effekte der Aderlass-Therapie der vorliegenden Studie ergeben in Zusammenschau mit Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema einige Implikationen für sinnvolles Studiendesign zukünftiger Studien: Zukünftige Studien zur Aderlass-Therapie könnten einerseits durch eine größere Anzahl an Teilnehmenden als in der vorliegenden Studie eine stärkere Aussagekraft und bessere Vergleichbarkeit der Gruppen erreichen. Andererseits sollten sie auf einen längeren Zeitraum als in der vorliegenden Studie angelegt werden, um langfristige Effekte der Therapie besser beobachten zu können. Es sollten sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen werden, um Unterschiede in Erfolg und Verträglichkeit beurteilen zu können. Des Weiteren erscheint sinnvoll die Studien auf übergewichtige Menschen unter 60 Jahren zu fokussieren, deren Blutdruck ausgangs über 160/100 mmHg liegt. Das entnommene Volumen sollte ca. 500 ml pro Halbjahr betragen und könnte auf mehrere Aderlässe aufgeteilt werden. Die Messungen sollten unter anderem 24-Stunden-Blutdruckmessungen beinhalten.

8 Zusammenfassung

Mit dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Aderlass-Therapie auf den Blutdruck untersucht. In anderen Studien hatte es deutliche Hinweise darauf gegeben, dass Aderlass-Therapie oder Blutspende das kardiovaskuläre Risiko und den Blutdruck senken kann. Dieser Effekt war jedoch bisher nicht mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung überprüft worden. Hierzu wurde eine monozentrische, randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie über acht Wochen mit parallelem Gruppenvergleich durchgeführt.

Verglichen wurde eine Interventionsgruppe (Aderlass-Gruppe) mit einer Kontrollgruppe (Warte-Gruppe). Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe erhielten zwei Aderlässe von ca. 500 ml Volumen im Abstand von sechs Wochen. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe erhielten das Angebot nach Studienende zur Ader gelassen zu werden (Wartelisten-Design), während des Beobachtungszeitraums erfolgte keine Intervention. Die Abschlussuntersuchung erfolgte acht Wochen nach der Einschlussuntersuchung.

Hauptzielparameter war die Entwicklung der Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach acht Wochen und zwei Aderlässen. Sekundäre Zielparameter waren systolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), diastolischer Blutdruck in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), Herzfrequenz in Ruhe (Mittelwert aus drei Messungen), Serum-Ferritin, Hämatokrit, Serum-Eisen, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin.

Es wurden definierte Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet, beispielsweise sollte der Ausgangsblutdruck der Teilnehmenden zwischen 140 und 159 mmHg systolisch und zwischen 90 und 99 mmHg diastolisch liegen und aktuell nicht medikamentös behandelt sein.

Es wurden insgesamt 60 Personen in die Studie eingeschlossen und randomisiert den Gruppen zugeordnet. Hiervon durchliefen 25 in der Interventions- und 28 in der Kontrollgruppe die Studie protokollgerecht. Insgesamt spiegelten sich die günstigen Effekte aus Vorstudien in dieser Studie nicht deutlich wider. So sank der Blutdruck der Teilnehmenden der Interventionsgruppe in der 24-Stunden-Blutdruckmessung durchschnittlich um $0,16 \pm 7,2$ mmHg systolisch und um $1,32 \pm 4,82$ mmHg diastolisch gegenüber einem Anstieg um $0,68 \pm 5,22$ mmHg systolisch und $0,29 \pm 3,87$ mmHg diastolisch in der Kontrollgruppe. In der Subgruppenanalyse zeigen sich jedoch interessante

Tendenzen hinsichtlich der Wirksamkeit bei verschiedenen Personengruppen, eingeteilt nach initialem Ferritin-Wert, BMI, Alter und Geschlecht.

Aufgrund dieser Unterschiede im Ansprechen auf die Aderlass-Therapie von Personengruppen, eingeteilt nach Ferritin-Wert, Alter, BMI und Geschlecht, erscheint es empfehlenswert, diese Personengruppen in Folgestudien gezielt in den Fokus zu stellen. In Zusammenschau unserer Ergebnisse mit Ergebnissen und Empfehlungen aus anderen Studien liegt die Vermutung nahe, dass Aderlässe im zeitlichen Mindestabstand von ungefähr zwei Monaten, jedoch häufiger als ein mal jährlich, durchgeführt werden sollten um effektiv zu sein (vgl. S. 52). Bei häufigeren Entnahmen sollte das jeweils zu entnehmende Blutvolumen angepasst werden. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Patient*innen mit ausgeprägterem Hypertonus stärker von der Aderlass-Therapie profitieren (vgl. S. 53).

Die Studie konnte die Frage der Wirksamkeit einer Aderlass-Therapie bei Bluthochdruck nicht abschließend klären. In Zukunft besteht Bedarf an methodologisch hochwertigen Studien mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung bei mehr selektierten Gruppen, insbesondere mit Fokus auf übergewichtige Menschen unter 60 Jahren verschiedenen Geschlechts, deren Blutdruck ausgangs über 160/100 mmHg liegt. Hierbei sind auch größere Fallzahlen und ein längeres Follow-up zur weiteren klinischen Überprüfung eines möglichen antihypertensiven Effektes notwendig.

9 Literaturverzeichnis

Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E., Willett, W. C., Stampfer, M. J. (2001): 'Blood Donations and Risk of Coronary Heart Disease in Men', in: *Circulation*, 103(1), S. 52-57.

Bauer, J. von (1870): *Geschichte der Aderlässe*, München: Gummi.

Bundesärztekammer (2017): 'Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)', Available at: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), A. der W. M. F. (AWMF) (2017): *Nationale VersorgungsLeitlinie - Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung*, 2. Auflage. Version 3 2017, äzq. doi: 10.6101/AZQ/000405.

Cai, H. (2005): 'Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: Origins, mechanisms, and consequences', in: *Cardiovascular Research*, 68(1), S. 26–36.

Cario, H., Kohne, E. (2016): 'Thalassämie AWMF Leitlinie', S. 1–23. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-017I_S1_Thalassaemie_2016-07.pdf.

Caughey, M. C., Loehr, L. R., Key, N. S., Derebail, V. K., Gottesman, R. F., Kshirsagar, A. V., Grove, M. L., Heiss, G. (2014): 'Sickle Cell Trait and Incident Ischemic Stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities Study', in: *Stroke*, 45(10), S. 2863–2867. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006110.

Cheung, Y. F., Chan, G. C. F. Ha, S. Y. (2002): 'Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major.', in: *Circulation*, 106(20), S. 2561–6.

Cinar, Y., Demir G., Paç, M., Cinar, A. B. (1999): 'Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity.', in: *American journal of hypertension*, 12(7), S. 739–43.

Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., Chrissobolis, S. (2014): 'Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension.', in: *BioMed research international*. Hindawi, 2014, 11 pages, Article-ID. 406960. doi: 10.1155/2014/406960.

Fossum, E., Høieggen, A., Moan, A., Nordby, G., Velund, T. L., Kjeldsen, S. E. (1997):

'Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors.', in: *Blood pressure*, 6(3), S. 161–5.

Fraser, I. S., Warner, P., Marantos, P. A. (2001): 'Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume.', in: *Obstetrics and gynecology*, 98(5 Pt 1), S. 806–14.

GBD 2016 Risk Factors Collaborators, G. 2016 R. F. (2017): 'Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.', in: *Lancet (London, England)*. Europe PMC Funders, 390(10100), S. 1345–1422. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

Gerabek, W. (2005): *Enzyklopädie Medizingeschichte. Band 3: O-Z*. Berlin: De Gruyter.

Godoy, M. F. de, Thomaz Takakura, I., Dinardi Machado, R., Vaccari Grassi, L., Nogueira, P. R. (2007): 'Ferritina sérica e coronariopatia obstrutiva: correlação angiográfica', in: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 88(4), S. 430–433. doi: 10.1590/S0066-782X2007000400011.

Gu, Q., Burt, V. L., Paulose-Ram, R., Dillon, C. F. (2008): 'Gender Differences in Hypertension Treatment, Drug Utilization Patterns, and Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension: Data From the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004', in: *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press, 21(7), S. 789–798. doi: 10.1038/ajh.2008.185.

Gudmundsdottir, H., Høieggen, A., Stenehjem, A., Waldum, B., Os, I. (2012): 'Hypertension in women: latest findings and clinical implications.', in: *Therapeutic advances in chronic disease*. SAGE Publications, 3(3), S. 137–46. doi: 10.1177/2040622312438935.

Han, L. Wang, Y., Li, J., Zhang, X., Bian, C., Wang, H., Du, S., Suo, L. (2014): 'Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey', in: *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(11), S. 2189–2195. doi: 10.1002/mnfr.201400088.

Herold, G. (2018): *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold, Gerd (Verlag).

- Hinrichs, A., Picker, S. M., Schneider, A., Lefering, R., Neugebauer, E. A., Gathof, B. S. (2008): 'Effect of blood donation on well-being of blood donors', in: *Transfusion Medicine*, 18(1), S. 40–48. doi: 10.1111/j.1365-3148.2007.00805.x.
- Holsworth, R., Cho, Y., Weidman, J. J., Sloop, G., Cyr, J. S. (2014): 'Cardiovascular benefits of phlebotomy: relationship to changes in hemorheological variables', in: *Perfusion*, 29(2), S. 102–116. doi: 10.1177/0267659113505637.
- Houschyar, K. S. Lüdtkke, R., Dobos, G. J., Kalus, U., Broecker-Preuss, M., Rampp, T., Brinkhaus, B., Michalsen, A. (2012): 'Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial.', in: *BMC medicine*. BioMed Central, 10, S. 54. doi: 10.1186/1741-7015-10-54.
- Huppelsberg, J., Walter, K. (2003): *Kurzlehrbuch Physiologie*. 1st edn. Georg Thieme Verlag.
- Journath, G. Hellénus, M.-L., Manhem, K., Kjellgren, K., Nilsson, P. (2008): 'Association of physician's sex with risk factor control in treated hypertensive patients from Swedish primary healthcare', in: *Journal of Hypertension*, 26(10), S. 2050–2056. doi: 10.1097/HJH.0b013e32830a4a3b.
- Kadoglou NPE, Biddulph JP, Rafnsson SB, Trivella M, Nihoyannopoulos P, Demakakos P (2017): 'The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing.', in: *PloS one*. Public Library of Science, 12(6), e0178994. doi: 10.1371/journal.pone.0178994.
- Kamhieh-Milz, S., Kamhieh-Milz, J., Tauchmann, Y., Ostermann, T., Shah, Y., Kalus, U., Salama, A., Michalsen, M. (2016): 'Regular blood donation may help in the management of hypertension: an observational study on 292 blood donors', in: *Transfusion*, 56(3), S. 637–644. doi: 10.1111/trf.13428.
- Kellert, L., Martin, E., Sykora, M., Bauer, H., Gussmann, P., Diedler, J., Herweh, C., Ringleb, P.A., Hacke, W., Steiner, T., Böse, J. (2011): 'Cerebral Oxygen Transport Failure?: Decreasing Hemoglobin and Hematocrit Levels After Ischemic Stroke Predict Poor Outcome and Mortality', in: *Stroke*, 42(10).
- Kraft, K., Stange, R. (2010): *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.

Kraml, P. (2017): 'The Role of Iron in the Pathogenesis of Atherosclerosis', in: *Physiol. Res*, 66, S. 55–67.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redoń, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F. (2013): '2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)', in: *European Heart Journal*, 31(7), S. 1281–1357. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.

Meyers, D. G., Jensen, K. C., Menitove, J. E. (2002): 'A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events.', in: *Transfusion*, 42(9), S. 1135–9.

Parapia, L. A. (2008): 'History of bloodletting by phlebotomy', in: *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd, 143(4), S. 490–495. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07361.x.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D, Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Nihoyannopoulos, V.-P. H. P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M. Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P. (2016): '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', in: *European Heart Journal*. Oxford University Press, 37(27), S. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

Robert Koch Institut (2014): 'GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS'. Available at: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage.pdf?__blob=publicationFile (Accessed: 20 October 2017).

Robert Koch Institut (2015): 'Epidemiologisches Bulletin 2. Februar 2015/ Nr. 5', *Epidemiologisches Bulletin*, (5). Available at: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/05_15.pdf;jsessionid=

d=5FEB5D85571AEF1029B27AE6DA92A53F.2_cid290?__blob=publicationFile
(Accessed: 12 September 2017).

Salonen, J. T., Nyysönen, K., Tuomilehto, J., Seppänen, R., Salonen, R. (1992): 'High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men.', in: *Circulation*, 86(3).

Salonen, J. T., Korpela, H., Nyysönen, K., Porkkala, E., Tuomainen, T.-P., Belcher, J. D., Jacobs Jr., D. R., Salonen, R. (1995): 'Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers', in: *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, 237(2), S. 161–168. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01156.x.

Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D., Levey, A. S. (2002): 'Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (aric) study', in: *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 40(1), S. 27–33. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01938-1.

Solomakhina, N. I., Nakhodnova, E. S., Ershov, V. I., Belenkov, Y. N. (2018): 'The Role of Hepcidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients With Chronic Heart Failure.', in: *Kardiologija*, (3), S. 20–27.

Stack, A. G., Mutwali, A. I., Nguyen, H. T., Cronin, C. J., Casserly, L. F., Ferguson, J. (2014): 'Transferrin saturation ratio and risk of total and cardiovascular mortality in the general population', in: *QJM: An International Journal of Medicine*, 107(8), S. 623–633. doi: 10.1093/qjmed/hcu045.

Statistisches Bundesamt (2015): *Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015*. Available at:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile (Accessed: 20 October 2017).

Statistisches Bundesamt (2017): '*Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2.1 - 2015*'. Available at:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/KrankheitskostenJahr2120721159004.pdf?__blob=publicationFile (Accessed: 20 October 2017).

- Stavropoulos, K. Imprialos, K., Bouloukou, S., Boutari, C., Doumas, M. (2017): 'Hematocrit and Stroke: A Forgotten and Neglected Link?', in: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 43(06), S. 591–598. doi: 10.1055/s-0037-1602663.
- Sullivan, J. L. (1981): 'Iron and the sex difference in heart disease risk.', in: *Lancet (London, England)*, 1(8233), S. 1293–4.
- Thomas, D. J. (1985): 'Hemodilution in acute stroke.', in: *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 16(5), S. 763–764.
- Valenti, L., Dongiovanni, P., Motta, B., Swinkels, D., Bonara, P., Rametta, R., Burdick, L., Frugoni, C., Fracanzani, A., Fargion, S. (2011): 'Serum Hepcidin and Macrophage Iron Correlate With MCP-1 Release and Vascular Damage in Patients With Metabolic Syndrome Alterations', in: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(3), S. 683–690. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214858.
- World Health Organization. (2000): *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. World Health Organization.
- Wüller, P. (2018): *Integrative Medizin - Integrative Medizin Leipzig*. Available at: <https://integrativemedizinleipzig.de/integrative-medizin/> (Accessed: 13 November 2018).
- Xu, H., Song, Y., Xu, J., Gu, J., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Wu, H., Xia, Y., Bao, X., Shi, H., Su, Q., Fang, L., Yu, F., Yang, H., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Qiyu, J., Wang, G., Song, K., Wu, Y., Sun, Z., Niu, K. (2017): 'Increased serum ferritin levels are independently associated with carotid atherosclerosis in women', in: *British Journal of Nutrition*, 117(11), S. 1623–1630. doi: 10.1017/S0007114517001544.
- Zacharski, L. R., Chow, B. K., Howes, P. S. (2007): 'Reduction of Iron Stores and Cardiovascular Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease', in *JAMA*, 297(6), S. 603-610. doi: 10.1001/jama.297.6.603.
- Zacharski, L. R., Shamayeva, G, Chow, B. K. (2011): 'Effect of controlled reduction of body iron stores on clinical outcomes in peripheral arterial disease', in: *American Heart Journal*, 162(5), S. 949–957.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.013.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandra Roth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Blutdrucksenkende Wirkung einer Eisenreduktion durch Aderlass: Eine randomisiert-kontrollierte Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bisher wurden keine Teile meiner Monographie publiziert.

Datum

Unterschrift

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste

Bisher existieren keine Publikationen der Autorin der vorliegenden Arbeit.

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich während der Durchführung der Studie und der Anfertigung der Dissertationsschrift unterstützt haben. Ich durfte in dieser Zeit sehr viel lernen. Die Personen, die mich begleitet haben, bewiesen äußerste Geduld und Ausdauer sowie Begeisterungsfähigkeit.

Großen Dank schulde ich den Teilnehmenden, die viel Zeit in die Teilnahme an der Studie gesteckt haben und uns Vertrauen geschenkt haben.

Herrn Professor Dr. Andreas Michalsen möchte ich für die Bereitstellung des Themas, die fachliche und menschliche Förderung und die intensive und gute, sowie ausdauernde Betreuung meiner Arbeit herzlich danken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Rainer Stange herzlich für die gute und motivierende Betreuung der Studie und meiner Arbeit, die Begeisterung für das Thema, sowie für die Bereitschaft, bei Fragen stets zu helfen.

Besonderer Dank gebührt den Mitarbeiter*innen der Hochschulambulanz, die mich herzlich aufgenommen, das Projekt tatkräftig unterstützt haben und stets hilfsbereit waren. Ich bin besonders dankbar für die lehrreiche Zusammenarbeit mit Michael Jeitler, Nico Steckhan, Larissa Meier, Sabine Saalfeld und Sabine Leisching, deren Unterstützung diese Arbeit ermöglicht hat.

Mein Dank gilt der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, deren Stipendiatin ich glücklicherweise sein darf, für die Promotionsförderung. Mein besonderer Dank gilt hierbei Frau Dr. Beate Stock-Schröer, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich besonders herzlich und motivierend begleitet hat und von der ich vieles lernen durfte. Die Kolloquien mit den hilfreichen Vorträgen und der Austausch mit anderen Stipendiat*innen waren äußerst inspirierend.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, ohne deren Förderung ich meine Träume nie hätte verwirklichen können.

Meinen engsten Freund*innen möchte ich danken, die mich in der Zeit des Schreibens durch ihre herzliche Unterstützung bei Kräften gehalten haben. Hierbei besonders Danken möchte ich Fiona Schmidt, Michele Riedelsheimer, Sebastian Dietrich, Bernhard Siegel, Caroline Huber, Lea Conzelmann und Tatjana Akkermann.