

UNTERSUCHUNGEN ZU WIRKUNGEN ADJUVANTER BEHANDLUNGSMASSNAHMEN (BIOKORREKTUR UND PHYSIKALISCHE GEFÄSSTHERAPIE) AUF DEN FUNKTIONSZUSTAND DER MIKROZIRKULATION BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS TYP II. ERGEBNISSE EINER PLACEBOKONTROLLIERTEN STUDIE

**R. Klopp¹, W. Niemer¹, J. Schulz², O. Marksteder³,
N. Abdulkerimova³**

¹Institut für Mikrozirkulation,
Campus Berlin-Buch / Bernau b. Berlin, D.

²ICP Health Care, Campus Berlin-Buch, D.

³Noventalis, Nem. Institut Systemnoi Biokorrekcij,
Saki, Rep. Krim i.d. Russ. Föderation

SCHLÜSSELWÖRTER — Physische Konditionierung,
Diabetes mellitus Typ II, Mikrozirkulation, Biokorrektur,
physikalische Gefäßtherapie

EINLEITUNG

Ein absoluter oder relativer Insulinmangel führt zu Diabetes mellitus, wobei der relative Mangel an Insulin (Diabetes Typ II) sehr viel häufiger auftritt als der absolute Insulinmangel und in den heutigen Industriestaaten einen vorderen Platz in den Morbiditätsstatistiken einnimmt. Auswirkungen des relativen Insulinmangels sind Hyperglykämie und Hyperlipidämie und deren Folgen: Advanced Glycation Endproducts AGE, Gefäßwandschädigungen, Durchblutungsstörungen, Retinaschädigungen, diabetische Nephropathie, arterielle Hypertonie u.a.m. In sehr vielen Fällen leiden Patienten mit Diabetes Typ II an Fettstoffwechselstörungen und arterieller Hypertonie (Metabolisches Syndrom) mit den bekannten Folgen: myokardiale Effekte, Polyangioneuropathie, arteriosklerotische Gefäßwandschädigungen sowie diabetische Mikroangiopathie. Das Metabolische Syndrom sollte daher zutreffender Metabolisch-vaskuläres Syndrom genannt werden.

Körperliche Betätigung (Sport) ist eine wirksame Therapiemaßnahme bei Diabetikern mit ihrer erhöhten Blutglukosekonzentration, da bei körperlicher Aktivität Glukose auch ohne Insulin in die Muskelzellen zur Energiegewinnung im Zellstoffwechsel



*Dr.med. Rainer Klopp
Institut für Mikrozirkulation
Berliner Str. 25
16321 Bernau bei Berlin*



*Prof.Dr.med. Jörg Schulz
Campus Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin*

gelangen kann, wodurch die Konzentration von Glukose im Blut gesenkt wird. Bei körperlicher Aktivität benötigen Diabetiker weniger Medikamente (orale Antidiabetika, Insulin), wobei Kohlenhydratzufuhr, körperliche Aktivität und Medikamentendosierung individuell aufeinander abgestimmt sein müssen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

In Abhängigkeit vom Aktivitätszustand des Organismus erfolgt die Energiebereitstellung in den Zellen im Wesentlichen über die Oxydation von Kohlehydraten und Fetten. Ob im Organismus zu einem bestimmten Zeitpunkt eher Kohlehydrate oder Fette verbrannt werden, läßt sich aus den Verhältnis der Kohlendioxydabgabe und der Sauerstoffaufnahme bestimmen (respiratorischer Quotient RQ). Da bei der Verbrennung von Fetten bekanntlich mehr Sauerstoff benötigt wird als bei der Verbrennung von Kohlehydraten, ist der RQ bei der Fettverbrennung niedriger als bei der Kohlehydratverbrennung. Bei körperlicher Betätigung wird somit durch eine erhöhte Sauerstoffzufuhr (Bewegung unter hyperoxischen Bedingungen)

die Fettverbrennung begünstigt, was für die zumeist übergewichtigen Diabetiker von großer Bedeutung ist.

Basierend auf Erfahrungen und Untersuchungen der russischen Raumfahrtmedizin haben SCHULZ et al. [13] das adjuvante Behandlungsverfahren „BioKorrektur“ vorgeschlagen und erprobt, bei dem eine individuell angepasste (RQ-gesteuerte) Bewegungsbehandlung mit definierten Belastungsbedingungen am Laufband unter hyperoxischen Umgebungsbedingungen (Raumlufte mit 26 Vol.% Sauerstoff) Anwendung findet. Die Untersuchungsergebnisse von zwei Pilotstudien mit Stichproben aus Diabetes-Patienten Typ II wurden von SCHULZ et al. im Jahr 2013 mitgeteilt, wobei anhand systemischer laborklinischer Befunde therapierelevante Wirkungen insbesondere auf Parameter des Fettstoffwechsels nachgewiesen wurden. [13]

Eine therapeutisch wirksame Anwendung der BioKorrektur-Bewegungsbehandlung bei Patienten mit Metabolisch-vaskulärem Syndrom ist jedoch nur dann gegeben, wenn die Regulationsmechanismen der Organdurchblutung eine stoffwechseladäquate Realisierung der Transportphänomene des Stoffaustausches zumindest annähernd gewährleisten. Es ist davon auszugehen, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II insbesondere verschiedene vaskuläre Schädigungen und mehr oder weniger eingeschränkte Regelbreiten lokaler und übergeordnet angesteuerter Mechanismen der Organdurchblutung vorliegen. Es stellt sich die Frage: Ist unter den Bedingungen der definierten Bewegungsbehandlung eine weitgehend stoffwechseladäquate Durchblutungsregulation insbesondere der aktivierten Skelettmuskulatur gewährleistet? Hierzu haben KLOPP et al. im Jahr 2014 [9] Meßdaten aus einer orientierenden Studie an einer kleinen Patientenstichprobe (n = 8) vorgelegt, bei der sich anhand repräsentativer Merkmale zum Funktionszustand der Mikrozirkulation ein Stimulierungseffekt der Durchblutungsregulation bei den behandelten Diabetes-Patienten zeigte.

Die biorhythmisch unterschiedlichen Vasomotionen in großkalibrigen Arteriolenabschnitten und in den nachgeschalteten kleinkalibrigen Arteriolenabschnitten, welche unmittelbar in die kapillären Netzwerke münden, determinieren die Entmischungssphänomene zwischen Blutzellen und Blutplasma im Bereich der Mikrogefäße und damit den Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken, wobei die Vasomotionen im großkalibrigen Arteriolenabschnitt übergeordnet, d.h. neural und humoral, geregelt werden, die Vasomotionsschwingungen im kleinkalibrigen Arteriolenabschnitt jedoch spontan, autorhythmisch erfolgen und einer lokalen Regulierung im Rahmen der schubspannungsabhängigen endothelvermit-

telten Tonusregulation dienen [3, 4, 11, 12, 14]. Es ist bekannt, daß defizitäre arterioläre Vasomotionen, insbesondere die spontanen Vasomotionen, durch einen spezifischen biometrisch definierten Signalkomplex in einem gewissen Ausmaß stimuliert werden können (Physikalische Gefäßtherapie BEMER) [5, 6, 7, 8]. Ein gemeinsamer adjuvanter Einsatz von BioKorrektur und Physikalischer Gefäßtherapie erscheint daher erfolgversprechend.

Die Autoren der vorliegenden Studie haben sich die Aufgabe gestellt, im Rahmen einer placebokontrollierten, verblindeten Untersuchungsreihe an einer hinreichend großen Patientenstichprobe einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen leisten:

1. Lassen sich die von SCHULZ et al. [13] und KLOPP et al. [9] mitgeteilten Untersuchungsergebnisse zu Wirkungen der BioKorrektur an einem größerem Patientengut bestätigen?
2. Kann durch einen zusätzlichen Einsatz der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER eine Steigerung des Behandlungserfolges der BioKorrektur erzielt werden?

AUFGABENSTELLUNG, MATERIAL UND METHODEN

Im Rahmen einer placebokontrollierten Untersuchungsreihe war an einer weitgehend homogenen Stichprobe aus 20 ambulanten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II durch valide Messungen repräsentativer Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation mit hochauflösenden Untersuchungsmethoden zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß durch die Anwendung der adjuvanten Bewegungsbehandlung „BioKorrektur“ eine effektive stoffwechseladäquate Stimulierung mikrozirkulatorischer Durchblutungsregulationen realisiert wird und ob die von SCHULZ et al. [13] erhobenen systemischen Stoffwechseldaten im Einklang mit den von KLOPP et al. [9] erhobenen mikrozirkulatorischen Befunden an einer größeren Patientenstichprobe funktionsdiagnostisch anhand von Merkmalen der Mikrohämodynamik in repräsentativen Targetgeweben bestätigt werden können. Des weiteren ist zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß eine zusätzliche Anwendung der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER den therapeutischen Erfolg der BioKorrektur zu steigern vermag.

In die Untersuchungen war eine Stichprobe aus 20 älteren männlichen und weiblichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II einbezogen (ambulante Rehabilitanden mit eingestelltem Diabetes, mäßig adipös, geringe arterielle Hypertonie, GCP-konforme Definition der Ein- und Ausschlusskriterien). Die Tabelle 1 informiert über die Konstitutionsdaten der untersuchten Patienten.

Tabelle 1. Konstitutionsmerkmale der Patienten
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

Alter (Jahre)	Körpermasse (kg)	Körperlänge (cm)	Geschlecht
54,9 ± 2,91	79,8 ± 5,27	172,6 ± 4,13	10 ♀, 10 ♂

Alle 20 Patienten absolvierten 3 Behandlungsgänge (Kontrolle, Verum 1, Verum 2) mit je einer täglichen Behandlung von 60 Minuten in einem Zeitraum von 10 Tagen, wobei zwischen den drei 10-tägigen Behandlungsgängen ein Zeitintervall von 1 bis 2 Wochen lag. Die Reihenfolge der Absolvierung der drei Behandlungsgänge wurde für jeden Patienten durch einen Zufallsgenerator festgelegt. Die jeweilige Behandlungsmodalität war für die Patienten verblindet.

Die drei Behandlungsmodalitäten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2. Behandlungsgänge

Kontrolle (Placebo) n = 20	Bewegungsbehandlung „BioKorrektur“ mit definierter Laufbandbelastung (Zeitdauer 60 min an den Behandlungstagen 1.d bis 10.d) unter <u>normoxischen Raumlufbedingungen</u> (Sauerstoffanteil der Raumluf 20,9 Vol.%). Vor Behandlung 2 x 10 min simulierte Physikalische Gefäßtherapie BEMER Classic (Matte) im Abstand von 90 min (Gerät nicht eingeschaltet).
Verum 1 n = 20	Bewegungsbehandlung „BioKorrektur“ mit definierter Laufbandbelastung (Zeitdauer 60 min an den Behandlungstagen 1.d bis 10.d) unter <u>hyperoxischen Raumlufbedingungen</u> (Sauerstoffanteil der Raumluf 26 Vol.%). Vor Behandlung 2 x 10 min simulierte Physikalische Gefäßtherapie BEMER Classic (Matte) im Abstand von 90 min (Gerät nicht eingeschaltet).
Verum 2 n = 20	Bewegungsbehandlung „BioKorrektur“ mit definierter Laufbandbelastung (Zeitdauer 60 min an den Behandlungstagen 1.d bis 10.d) unter <u>hyperoxischen Raumlufbedingungen</u> (Sauerstoffanteil der Raumluf 26 Vol.%). Vor Behandlung 2 x 10 min Physikalische Gefäßtherapie BEMER Classic (Matte, Stufe 3) im Abstand von 90 min.

Zur Laufbandbelastung :

Dauer 60 Minuten am jeweiligen Behandlungstag, Laufbandneigung 5%, mittlere Laufbandgeschwindigkeit 0,8 bis 1,0 m/s (beginnend mit geringer

Laufbandgeschwindigkeit, im Verlauf der 60-minütigen Behandlung in Stufen alle 10 min um 0,1 bis 0,2 m/s gesteigert).

Zur Physikalischen Gefäßtherapie BEMER :

Eingesetzt wurde das handelsübliche, zertifizierte Gerät BEMER Classic der Fa. BEMER International (FL – Triesen), bei dem ein elektromagnetisches Feld geringer magnetischer Flußdichte zur Übertragung eines komplexen biometrisch definierten Stimulations-signals zur Anregung defizitärer arteriöler Vasomotionen Anwendung findet. [5, 6, 7, 8]

Die Meßwerterhebungen erfolgten zu äquidistanten Zeitpunkten jeweils am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. und 10. Behandlungstag unmittelbar unmittelbar nach dem Ende der 60-minütigen Laufbandbelastung. Die Ausgangswerte, auf die sich die Meßdaten vom 1. bis zum 10. Tag als prozentuale Änderungen beziehen, wurden am 0. Tag ermittelt.

Die Erhebung der Meßwerte erfolgte unter konstanten Randbedingungen:

bequemes Sitzen unter konstanten makrozirkulatorischen und temperaturregulatorischen Randbedingungen. Zwei Stunden vor den Untersuchungen kein Alkohol, kein Kaffee, Tee oder Cola-Getränk. Mindestens 6 Stunden Schlaf täglich, keine biotrope Wetterlage im Beobachtungsintervall.

Zur Erfassung von Funktionsmerkmalen der Mikrozirkulation wurde die Wadenmuskulatur als repräsentatives Targetgewebe ausgewählt :

Definierte Geweberegion am rechten dorsalen Unterschenkel in der Mitte der Projektionsfläche des Musculus gastrocnemius (Subkutis, Skelettmuskulatur).

Eindringtiefe ~ 8 mm.

Im begrenztem Umfang erfolgten vitalmikroskopische Referenzmessungen in der entsprechenden Subkutis (Eindringtiefe 2–3 mm).

Die Untersuchungen erfolgten nicht-invasiv mit einem hochauflösenden Untersuchungssystem zur kombinierten Laser-Doppler-Mikrofluß-Messung und Weißlicht-Spektroskopie (LEA, Gießen, Deutschland), welches die Bestimmung spektrometrischer und mikrohämodynamischer Merkmale in Mikrogefäßnetzwerken mit Gefäßdurchmessern $7\mu\text{m} \leq d \leq 200\mu\text{m}$ ermöglicht. Angaben zur Validierung und zu den Meßvorschriften sind der Literatur zu entnehmen. [2, 3, 4, 10, 14, 15, 16]

Technische Daten des angewendeten Meßsystems : Lightguide Separation 2000 μm und 8000 μm , Wavelengthrange 500–630 nm (Separation 1 nm) und 650–795 nm (Separation 1 nm), Laser Wavelength 830 nm.

Zusätzlich wurde in begrenztem Umfang eine Intravitalmikroskopische Untersuchungseinheit mit computergestützter Bildverarbeitung eingesetzt (OLYMPUS, ZEISS, KONTRON / Japan, Deutschland, USA). [3]

Die Erhebung der Meßdaten erfolgte zu jedem Meßzeitpunkt in der gleichen Geweberegion (exakte Markierung der Meßregion auf der Hautoberfläche und entsprechende Justierung der Meßsonde).

Am jeweiligen Behandlungstag wurden die Meßwerterhebungen kontinuierlich in einem Gesamtzeitintervall von 80 min (10 min Ausgangswerte vor Behandlung, 60 min Behandlung, 10 min nach Behandlung) alle 20 ms vorgenommen. Zur computergestützten Auswertung der Meßdaten dienten die international anerkannten Datenanalyse-Programme. Im Rahmen der vorliegenden Abhandlung sind von den Autoren jene Meßdaten ausgewählt worden, die einen Vergleich der Meßdaten vor Behandlungsbeginn und nach erfolgter Behandlung am jeweiligen Behandlungstag gestatten (Angabe jeweils als prozentuale Änderungen).

Im ausgewählten Targetgewebe wurden folgende Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation gemessen :

— Relative Hb-Sättigung im Bereich des mikrovasculären Netzwerkes, rHb.

Angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert, der gleich Null gesetzt wurde.

— Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen im mikrovasculären Netzwerk, QRBC.

Angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert, der gleich Null gesetzt wurde.

— Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 (Differenz der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in den zuführenden Arteriolen und abführenden Venolen des mikrovasculären Target-Netzwerkes).

Angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert, der gleich Null gesetzt wurde.

— Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP im mikrovasculären Netzwerk eines definierten Gewebevolumentes ($V = 1200 \mu m^2$).

Angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert, der gleich Null gesetzt wurde.

Die Definitionen und Meßvorschriften für die untersuchten Merkmale sind der Literatur zu entnehmen. [3, 10, 14]

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Messdaten fand ein parameterfreies Prüfverfahren für kleine Stichproben Anwendung. Eingesetzt wurde

der WILCOXON-Rangsummentest auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$. Die kritischen Werte für T sind der Literatur zu entnehmen. [1]

Im Rahmen der vorliegenden Abhandlung werden die biometrischen Prüfergebnisse für jeden Meßtag zu jedem Merkmal betreffs Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn versus Meßwerte nach Behandlung mitgeteilt. Ferner erfolgt ein Vergleich der Meßdaten zwischen den drei Behandlungsgängen (Kontrolle, Verum 1, Verum 2) zu gleichen Meßzeitpunkten.

ERGEBNISSE

Bei der Auswertung der erhobenen Meßdaten traten aussagefähige Resultate im Sinn der Aufgaben- und Zielstellung zutage, wobei vergleichsweise geringe Streuungen der Meßdaten um die Mittelwerte (Standardabweichungen) festgestellt wurden. Die Graphen in den Abbildungen 1 bis 4 zeigen die zusammengefaßten Meßergebnisse der untersuchten Merkmale.

Der Abbildung 1 sind die Meßdaten für das Merkmal „Relative Hb-Sättigung rHb“ bei den drei untersuchten Behandlungsgängen zusammenfassend vom 1. bis zum 10. Behandlungstag zu entnehmen. In der Kontrollgruppe treten nur geringe Merkmaländerungen auf, die am 5. Tag mit 2,1 % ($\pm 3,8$) ihren höchsten Betrag erreichen und sich nur an diesem Tag signifikant von den Ausgangswerten am 0. Tag unterscheiden. Bei den Behandlungsgängen Verum 1 und Verum 2 unterscheiden sich die Meßdaten vom 1. bis zum 10. Tag signifikant von ihren jeweiligen Ausgangswerten und signifikant sowohl von der Kontrolle als auch signifikant untereinander. Bei beiden Behandlungsgängen werden am 10. Tag die größten Merkmaländerungen festgestellt (Verum 1 : 14,2 % ($\pm 5,1$); Verum 2 19,4 % ($\pm 7,1$)).

In der Abbildungen 2 veranschaulichen die Graphen das Merkmalverhalten „Mittlere Strömungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen vRBC „ im Targetnetzwerk bei den drei Behandlungsgängen vom 1. bis zum 10. Behandlungstag. Vom 1. bis zum 10. Behandlungstag unterscheiden sich die Meßdaten bei allen drei Behandlungsgängen signifikant von ihren jeweiligen Ausgangswerten (0.d), jedoch mit unterschiedlichen Beträgen der Merkmaländerungen. Signifikante Unterschiede treten vom 1. bis zum 10. Tag auch zwischen den drei Behandlungsgängen auf. Die größten festgestellten Merkmaländerungen in den drei Behandlungsgängen sind : Kontrolle am 3. Tag 21,2% ($\pm 6,6$); Verum 1 am 4. Tag 40,6 % ($\pm 7,2$); Verum 2 am 4. Tag 55,9% ($\pm 10,8$).

Das Verhalten des Merkmals „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 „ in den mikrovasculären Netzwerken des Targetgewebes ist vom 1. bis zum 10. Behandlungstag für die drei Behandlungsgänge als

Abbildung 3 dargestellt. Im Vergleich mit den jeweiligen Ausgangswerten treten bei Kontrolle signifikante Merkmalunterschiede vom 1. bis zum 8. Tag auf, bei Verum 1 und Verum 2 vom 1. bis zum 10. Tag. Ein Vergleich der drei Behandlungsgänge untereinander läßt vom 1. bis zum 10. Tag signifikante Unterschiede erkennen. Die größten Beträge der ermittelten Merkmaländerungen in den drei Behandlungsgängen sind: Kontrolle am 1. Tag 9,5% ($\pm 2,7$); Verum 1 am 10. Tag 23,8% ($\pm 6,0$); Verum 2 am 10. Tag 37,6% ($\pm 7,4$).

Der Abbildung 8 ist das Verhalten des Merkmals „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP im definierten Targetnetzwerk“ für die drei Untersuchungsgänge vom 1. bis zum 10. Behandlungstag zu entnehmen. Die statistische Analyse der erhaltenen Meßdaten ergab beim Datenvergleich Ausgangswerte versus Meßdaten zu den Zeitpunkten 1. bis 10. Tag folgende signifikante Unterschiede: Kontrolle – signifikante Merkmalunterschiede zu den Ausgangswerten nur vom 1. bis 4. Tag und am 10. Tag; Verum 1 und Verum 2 jeweils vom 1. bis zum 10. Tag. Die Meßdaten zu allen drei Behandlungsgängen unterscheiden sich vom 1. bis zum 10. Tag signifikant voneinander. Bei den einzelnen Behandlungsgängen waren die größten im Behandlungszeitraum festgestellten Merkmaländerungen: Kontrolle am 1. Tag 5,3% ($\pm 2,6$); Verum 1 am 10. Tag 19,3% ($\pm 5,4$); Verum 2 am 10. Tag 33,6% ($\pm 7,8$).

Zur Veranschaulichung einer Änderung des Verteilungszustandes des Blutes in den mikrovaskulären Netzwerken (Merkmal nNP) zeigt die Abbildung 5 ein vitalmikroskopisches Befundbeispiel als Pseudofarbtransformation von einem Patienten aus dem Behandlungsgang Verum 2 am 10. Tag aus einer tiefen subkutanen Gewebeschicht der Targetregion. In der Abbildung 5a ist der Ausgangszustand (0. Tag) dargestellt, Abbildung 5 b läßt die deutliche Zunahme blutzellperfundierter Mikrogefäße am 10. Tag in der gleichen Netzwerkregion erkennen.

Man beachte, daß die mikrovaskulären Netzwerke der tieferen Subkutis mit jenen der darunter liegenden Skelettmuskulatur kommunizieren.

Merkmalunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnten bei keinem Behandlungsgang festgestellt werden. Hinweise auf unerwünschte Wirkungen wurden bei keinem Behandlungsgang erhalten.

DISKUSSION

Eine gesteigerte körperliche Aktivität durch eine Laufbandbelastung hat eine höhere Energiebereitstellung, insbesondere in den Zellen der Skelettmuskulatur, zur Voraussetzung. Eine stoffwechselladäquate Regulation der Organdurchblutung mit

entsprechender Regelbreite (Mobilisierung mikrozirkulatorischer Reserven) ist für die notwendige Realisierung der Transportphänomene zwischen Blut und Gewebe hierfür unerlässlich. Patienten mit Diabetes Typ II verfügen jedoch über mehr oder weniger defizitäre mikrovaskuläre Regulationsmechanismen der Organdurchblutung, welche durch geeignete Konditionierungsbehandlungen und Stimulierungsmaßnahmen therapeutisch wirksam beeinflusst werden können.

Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, tritt im Gegensatz zur Kontrolle bei der Laufbandbelastung unter hyperoxischen Raumlufbedingungen (Verum 1, Biokorrektur) eine deutliche Zunahme der Hämoglobin-Sättigung im Behandlungszeitraum auf. Dies bestätigt Untersuchungsergebnisse von SCHULZ et al. [13], die an einer kleineren Patientengruppe gewonnen wurden. Eine zusätzliche Anwendung der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER (Verum 2) bewirkt eine weitere Erhöhung der Hämoglobinsättigung, die sehr wahrscheinlich auf eine wirksame Stimulierung defizitärer Regulationsmechanismen der Organdurchblutung, insbesondere der lokalen arteriolen Vasomotion, zurückzuführen ist. [9, 14] Das Verhalten des Merkmals Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen im Targetnetzwerk Q_{RBC} (Abbildung 2) spricht für diese Annahme. Die Meßdaten zu Q_{RBC} zeigen, daß bei einer Bewegungsbehandlung unter normoxischen Raumlufbedingungen (Kontrolle) der anfänglichen leichten Steigerung der Mikroperfusion bis zum 3. Behandlungstag ab dem 4. Behandlungstag eine Verringerung der Beträge der Merkmaländerungen folgt, wobei am 10. Behandlungstag die Ausgangswerte nahezu wieder erreicht werden. Hieraus wird der Schluß gezogen, daß eine Bewegungsbehandlung der Patienten unter normoxischen Raumlufbedingungen eines weitaus längeren Behandlungszeitraumes bedarf, um therapeutisch effektiv zu sein (vergl. hierzu auch Abbildung 3 und 4).

Eine erhöhte Hb-Sättigung bedeutet nicht zwingend auch einen erhöhten Sauerstofftransport vom Blut in das Gewebe. Von herausragender Bedeutung ist daher das Verhalten des Merkmals „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 “ (Abbildung 3). Es zeigt sich, daß durch die BioKorrektur-Behandlung (Verum 1) eine deutliche Steigerung des Sauerstofftransportes ins Gewebe bewirkt wird, wobei etwa ab dem 6. bis 7. Behandlungstag die Funktion des Merkmalverhaltens eine größere Steilheit (Anstieg der Funktion, $\tan a$) annimmt. Die Funktion zum Merkmalverhalten von Verum 2 (BioKorrektur + Physikalische Gefäßtherapie BEMER) zeigt einen ähnlichen Verlauf wie Verum 1, jedoch mit deutlich höheren Merkmalbeträgen. Durch die zusätzliche Stimulierung vasomotorischer Regulationsmechanismen (BEMER-System) kann

eine Optimierung des therapeutischen Erfolges der BioKorrektur-Behandlung erzielt werden.

Fragt man sich, worauf letztlich der erhöhte Sauerstofftransport ins Gewebe, wie er bei Verum 1 und Verum 2 festgestellt wurde, zurückzuführen ist, so kommt den Änderungen des Verteilungszustandes des Blutes in den mikrovaskulären Netzwerken die entscheidende Bedeutung zu. Ein Maß für den Verteilungszustand ist die „Anzahl der blutzellperfundierte Knotenpunkte im mikrovaskulären Targetnetzwerk nNP“ (Abbildung 4).

Störungen der Mikrozirkulation, Einschränkungen der lokalen Regelbreiten der Organdurchblutung und Verringerungen der mikrozirkulatorischen Reserven sind weniger durch Limitationen der Gesamtpfusion eines Gewebes oder eines Organes charakterisiert als vielmehr durch Einschränkungen der Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken. Mikrozirkulationsstörungen stellen daher in der Regel Verteilungsstörungen dar, wofür die Diffusionsstörung geradezu ein Paradigma ist. Die Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken wird durch verschiedene Entmischungsphänomene zwischen Plasma und Blutzellen im Bereich der Mikrogefäße determiniert, wobei regulativ die Mechanismen der arteriölen Vasomotion von entscheidender Bedeutung sind (lokal, spontan im kleinkalibrigen Teil der Arteriole sowie neural und humoral angesteuert im großkalibrigen Arterioleabschnitt). [3, 14] Hierdurch erklären sich die höheren Beträge der Merkmaländerungen der mikrozirkulatorischen Funktionsgröße DpO_2 bei der Verum 2-Behandlung (BioKorrektur + Physikalische Gefäßtherapie) im Vergleich zur Verum 1 – Behandlung.

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Korrelationsanalysen gemäß $y = f(x)$ vorgestellt. Von besonderem Interesse sind die Korrelationen von Q_{RBC} und ΔpO_2 , Q_{RBC} und nNP, sowie nNP und ΔpO_2 . Ermittelt wurden die linearen und nicht-linearen Funktionen und ihre zugehörigen Regressionskoeffizienten R^2 . Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 dargestellt. Man erkennt, daß Q_{RBC} und ΔpO_2 sowie Q_{RBC} und nNP nicht-linearen Gleichungen mit Korrelationskoeffizienten $R^2 > 0,9$ folgen. Eine besondere Beachtung verdient der Zusammenhang von nNP und ΔpO_2 :

Sowohl bei der Kontrolle als auch bei Verum 1 und Verum 2 werden die Zusammenhänge von nNP und ΔpO_2 nicht-linear wie auch linear mit Korrelationskoeffizienten R^2 nahe dem Wert 1 beschrieben.

Kontrolle: $y = -0,0115x^3 + 0,2x^2 - 0,2367x - 0,7277$
($R^2 = 0,9719$).
Verum 1: $y = 0,0112x^2 + 0,5577x - 0,0485$ ($R^2 = 0,9991$).
Verum 2: $y = 0,0051x^2 + 0,7044x - 0,0193$ ($R^2 = 0,9998$).

In den Abbildungen 6 bis 14 sind die wichtigsten Ergebnisse der Korrelationsanalysen graphisch dargestellt.

Man beachte: Die angegebenen Gleichungen gelten streng genommen nur für das untersuchte Patientengut. Sie werden jedoch als prinzipiell gültig angesehen (Tabelle 3).

Die ermittelten Meßdaten und deren Analyse erlauben folgende zusammenfassende Einschätzung:

Die insbesondere bei älteren Diabetikern (nicht nur im dekompensierten Zustand) auftretenden Regulationsdefizite der Organdurchblutung betreffen im Wesentlichen die spontane autorhythmische arteriöle Vasomotion (Reduktionen der Schwingungsamplituden und Verringerungen der Anzahl der Schwingungsweiten pro Zeiteinheit im kleinkalibrigen Arterioleenteil) mit den Folgen mehr oder weniger ausgeprägter Restriktionen der Entmischungsphänomene zwischen Blutplasma und Blutzellen in den mikrovaskulären Netzwerken, wodurch eine stoffwechselladäquate Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches und damit den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebezellen behindert wird (Diffusionswege!). Des weiteren sind Veränderungen der Basalmembran, Permeabilitätsänderungen der Mikrogefäßwände und eine Reihe enzymatischer und metabolischer Veränderungen zu beachten (diabetische Mikroangiopathie). Je länger ein manifester Diabetes besteht, umso ausgeprägter sind die vasomotorischen und die mikroangiopathischen Veränderungen. [3, 11, 14]

SCHULZ et al [13] wiesen anhand von spirometrischen Meßdaten und laborchemischen Untersuchungsergebnissen (Blutzucker, C-Peptid, HbA1C, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Insulin, antioxidativer Status, HOMA-Index, Cgl) einen therapie relevanten metabolischen Effekt der Bewegungsbehandlung „BioKorrektur“ nach. Für den Fall, daß diese metabolischen Wirkungen durch eine extreme Belastung ohnehin defizitärer Regulationsmechanismen der Organdurchblutung zustande kämen, wäre ein gesteigertes Risiko hypoxischer Zustände im Gewebe, verursacht durch die Bewegungsbehandlung, die Folge. In diesem Fall ist mit Änderungen rheologische Merkmale und Hyperkoagulabilität zu rechnen, die sich letztlich als weiter verstärkte Mikrozirkulationsstörungen mit den bekannten Folgen auswirken. Im Rahmen einer orientierenden Studie an einer kleinen Patientenstichprobe konnte von KLOPP et al. [9] gezeigt werden, daß ein derartiges Risiko nicht besteht. Die Bewegungsbehandlung unter hyperoxischen Raumluftbedingungen (BioKorrektur) geht mit einer Stimulierung der körpereigenen vasomotorischen Durchblutungsregulation einher, wie anhand

Table 3. Ergebnisse der Korrelationsanalysen

Korrelation	Behandlungs-gang	Gleichung	Korrelations-koeffizient
$Q_{RBC} - \Delta pO_2$	Kontrolle	linear $y = 1,3783x + 5,6131$	$R^2 = 0,4672$
		nicht-linear $y = -0,061x^3 + 0,3554x^2 + 2,8563x + 1,9334$	$R^2 = 0,9219$
	Verum 1	linear $y = 0,879x + 20,102$	$R^2 = 0,2684$
		nicht-linear $y = 0,0138x^3 - 0,6453x^2 + 8,9833 - 0,0284$	$R^2 = 0,9834$
	Verum2	linear $y = 1,1693x + 17,061$	$R^2 = 0,6119$
		nicht-linear $y = -0,0679x^2 + 3,861x + 0,0175$	$R^2 = 0,9928$
$Q_{RBC} - nNP$	Kontrolle	linear $y = 1,6524x + 9,0701$	$R^2 = 0,331$
		nicht-linear $y = -0,333x^3 + 1,1034x^2 + 3,6259x + 7,4684$	$R^2 = 0,7769$
	Verum 1	linear $y = 0,8362x + 23,759$	$R^2 = 0,1757$
		nicht-linear $y = 0,0277x^3 - 1,0287x^2 + 11,298x - 0,0345$	$R^2 = 0,9859$
	Verum 2	linear $y = 1,2042x + 20,636$	$R^2 = 0,5372$
		nicht-linear $y = 0,0016x^3 - 0,173x^2 + 5,5256 - 0,1122$	$R^2 = 0,9938$
$nNP - DpO_2$	Kontrolle	linear $y = 0,6821x - 1,433$	$R^2 = 0,9438$
		nicht-linear $y = -0,0115x^3 + 0,2x^2 - 0,2367x - 0,7277$	$R^2 = 0,9719$
	Verum 1	linear $y = 0,8445x - 1,3934$	$R^2 = 0,9859$
		nicht-linear $y = 0,0112x^2 + 0,5577x - 0,0485$	$R^2 = 0,9991$
	Verum 2	linear $y = 0,907x - 1,3022$	$R^2 = 0,9939$
		nicht-linear $y = 0,0051x^2 + 0,7044x - 0,0193$	$R^2 = 0,9998$

repräsentativer Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation zu erkennen ist. Diese Aussage wird durch die Resultate der vorliegenden Arbeit, die an einem umfangreicheren Patientengut gewonnen wurden, bestätigt. Die von SCHULZ et al erhobenen metabolischen Daten und die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten mikrozirkulatorischen Meßergebnisse bezeugen eine adjuvante therapeutische Wirkung der „BioKorrektur“.

Die Meßdaten, welche bei einer Bewegungsbehandlung unter normoxischen Raumlufbedingungen erhoben wurden (Kontrolle), lieferten im 10-tägigen Behandlungsintervall keine relevanten Hinweise auf eine Stimulierung vasomotorischer Regulationsmechanismen. Diese sind offenbar erst bei längerzeitiger Bewegungsbehandlung zu erwarten, wahrscheinlich mit geringeren Merkmalbeträgen.

Der therapeutische Erfolg einer BioKorrektur-Behandlung kann durch eine zusätzliche Stimulierung der arteriolen Vasomotionen (Physikalische Gefäßtherapie BEMER) deutlich gesteigert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde eine Stichprobe aus 20 ambulanten älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, an der mittels valider Messungen repräsentativer Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation mit hochauflösenden Methoden geprüft wurde, ob die nachgewiesenen metabolischen Wirkungen einer Bewegungsbehandlung unter hyperoxischen Raumlufbedingungen („BioKorrektur“) mit einer entsprechenden stoffwechseladäquaten Stimulierung mikrozirkulatorischer Durchblutungsregulationen einhergehen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß durch die BioKorrektur-Bewegungsbehandlung eine weitgehende Stimulierung der vasomotorischen Durchblutungsregulation mit ihren therapie relevanten Auswirkungen auf den Verteilungszustand des Blutes in den mikrovasulären Netzwerken und auf die venolenseitige Sauerstoffausschöpfung erzielt wird.

Eine zusätzliche Anwendung der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER bewirkt im Bereich der Mikrozirkulation eine deutliche Steigerung des therapeutischen Erfolges der BioKorrektur-Behandlung.

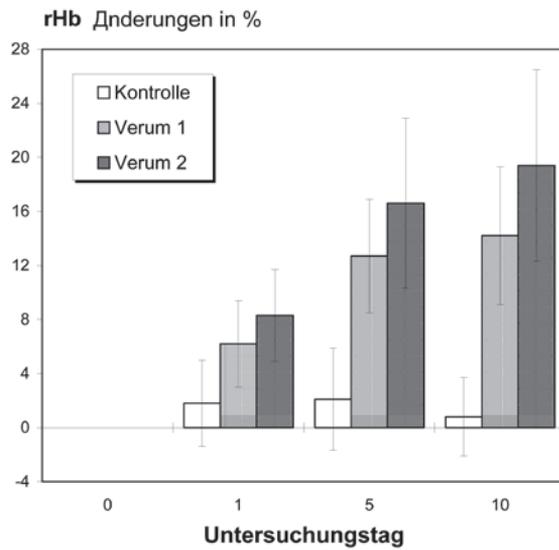


Abb. 1. Meßwerte zum Merkmal „Relative Hb-Sättigung rHb“ (Mittelwerte und Standardabweichungen) im muskulären Targetgewebe bei Kontrolle, Verum 1 und Verum 2. Ordinate: Prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten. Abszisse: Meßzeitpunkte; 0. Tag (Ausgangswerte gleich Null gesetzt); 1., 5. und 10. Behandlungstag.

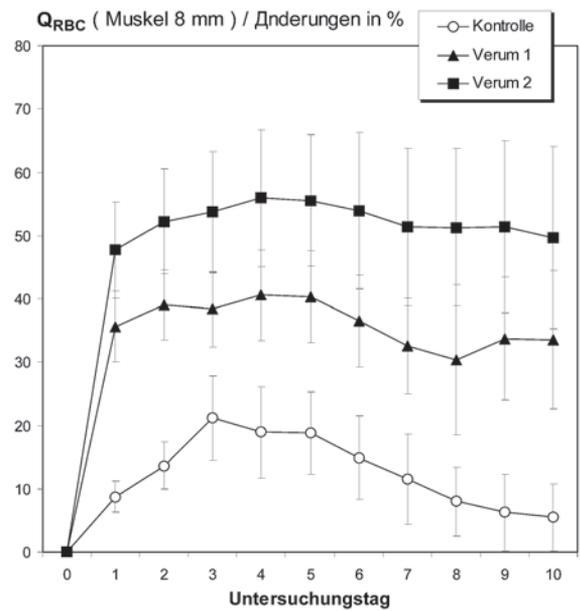


Abb. 2. Meßwerte zum Merkmal „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen im mikrovaskulären Netzwerk, QRBC“ (Mittelwerte und Standardabweichungen) im muskulären Targetgewebe bei Kontrolle, Verum 1 und Verum 2. Ordinate: Prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten. Abszisse: Meßzeitpunkte; 0. Tag (Ausgangswerte gleich Null gesetzt); 1. bis 10. Behandlungstag.

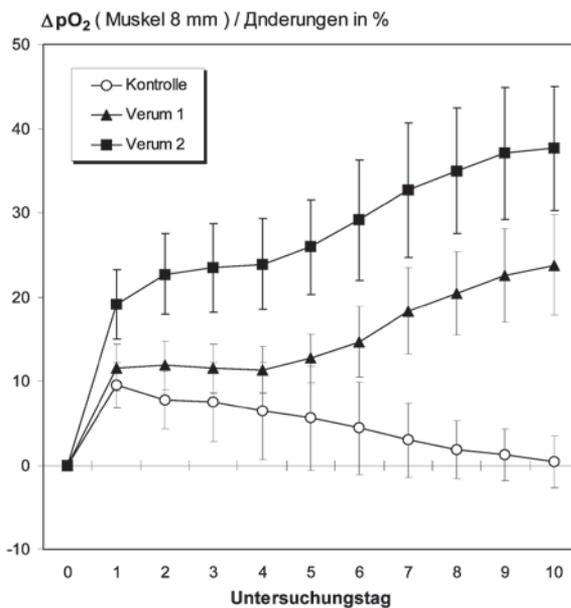


Abb. 3. Meßwerte zum Merkmal „Venolaterale Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 “ (Mittelwerte und Standardabweichungen) im muskulären Targetgewebe bei Kontrolle, Verum 1 und Verum 2. Ordinate: Prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten. Abszisse: Meßzeitpunkte; 0. Tag (Ausgangswerte gleich Null gesetzt); 1. bis 10. Behandlungstag.

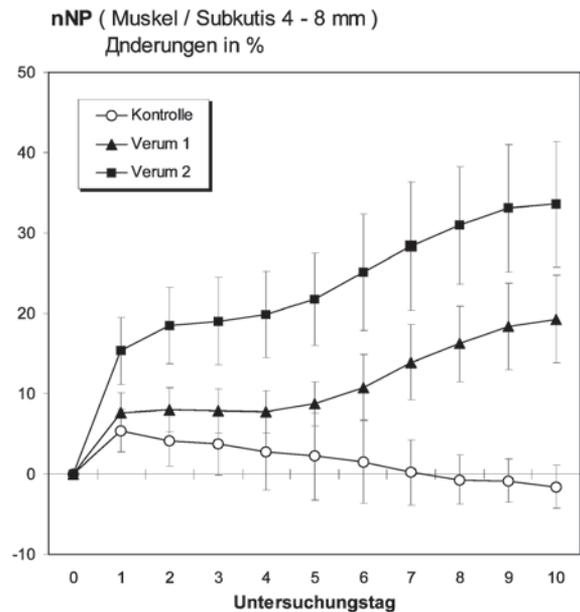


Abb. 4. Meßwerte zum Merkmal „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte im definierten Targetnetzwerk nNP“ (Mittelwerte und Standardabweichungen) im muskulären Targetgewebe bei Kontrolle, Verum 1 und Verum 2. Ordinate: Prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten. Abszisse: Meßzeitpunkte; 0. Tag (Ausgangswerte gleich Null gesetzt); 1. bis 10. Behandlungstag.

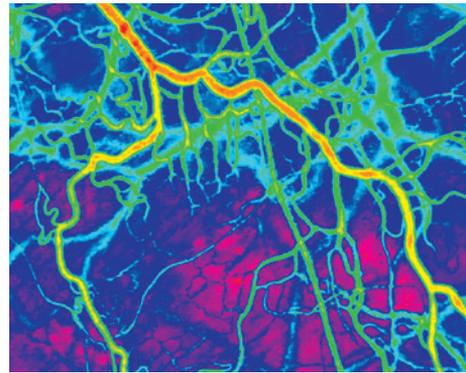
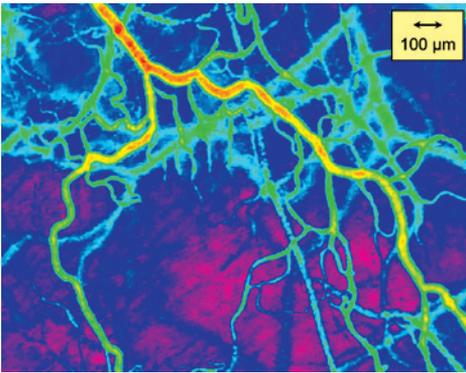


Abb. 5. Änderung des Verteilungszustandes des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken des Targetgewebes bei einem Patienten am 0. Tag (a) und am 10. Tag (b) der Behandlung Verum 2. Vitalmikroskopisches Befundbeispiel (tiefe Subkutis, Wade / Arteriolen, Venolen und kapilläre Netzwerke): Pseudofarbtransformation der PrimärAbb.en (die blutzellperfundierten Mikrogefäße sind grün/gelb/orange markiert).

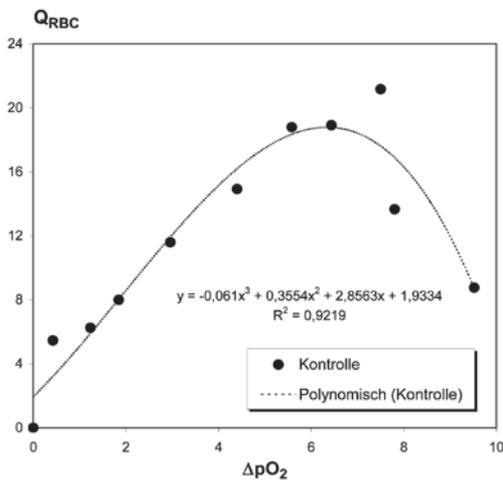


Abb. 6. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 “ bei Kontrolle Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

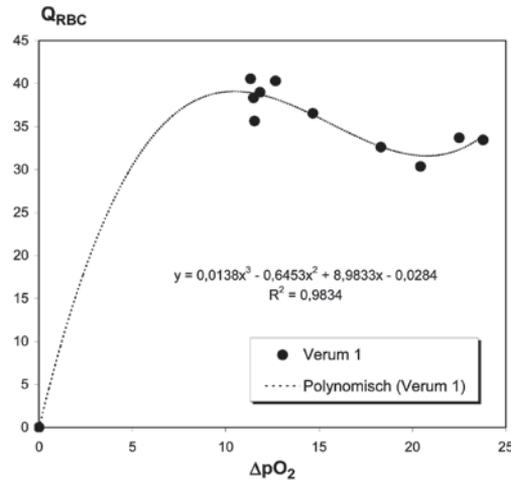


Abb. 7. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 “ bei Verum 1. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

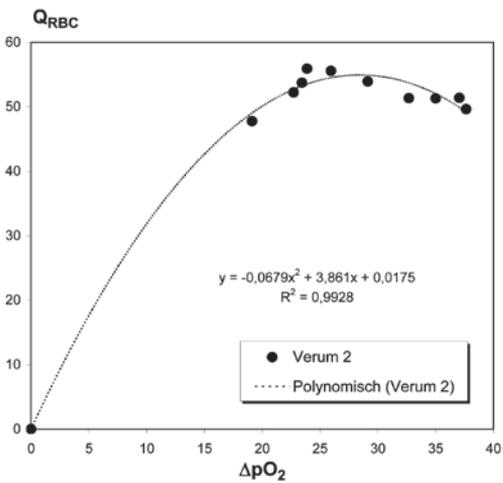


Abb. 8. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 “ bei Verum 2. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

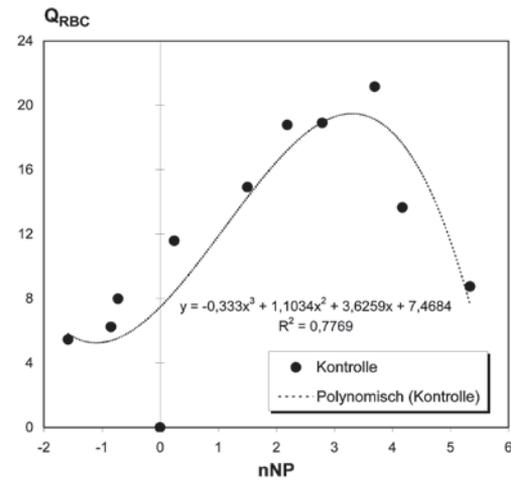


Abb. 9. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ bei Kontrolle. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

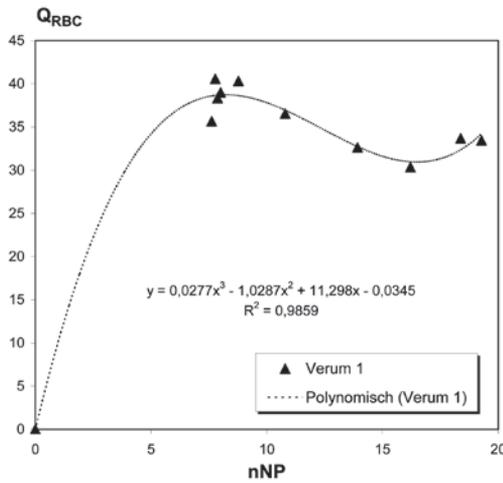


Abb. 10. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ bei Verum 1. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

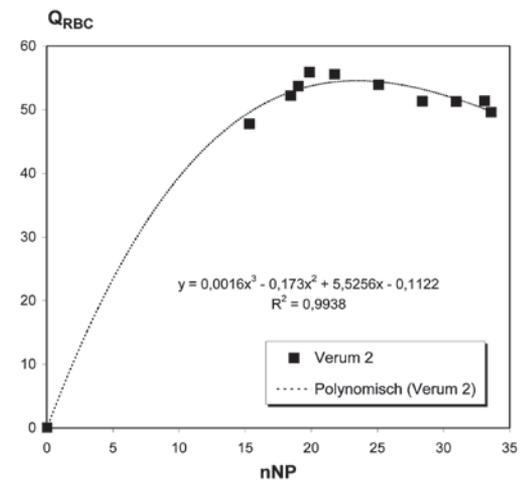


Abb. 11. Nicht-lineare Korrelation der Merkmale „Mittlerer Strömungsfluß der roten Blutzellen QRBC“ und „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ bei Verum 2. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

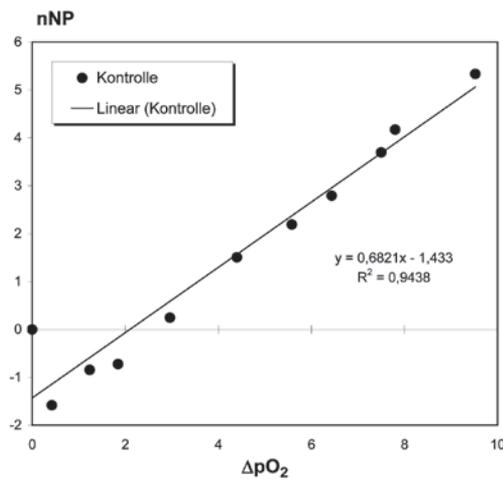


Abb. 12. Lineare Korrelation der Merkmale „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO₂“ bei Kontrolle. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

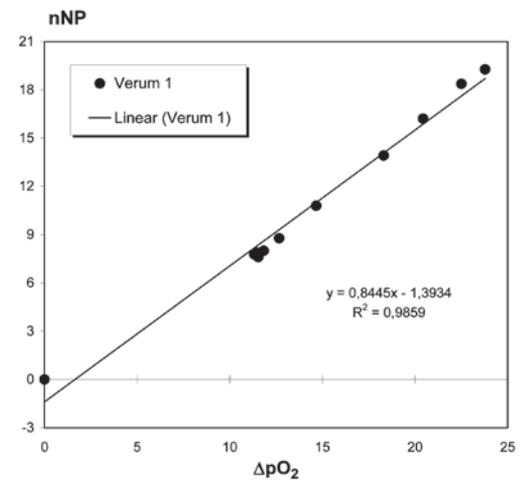
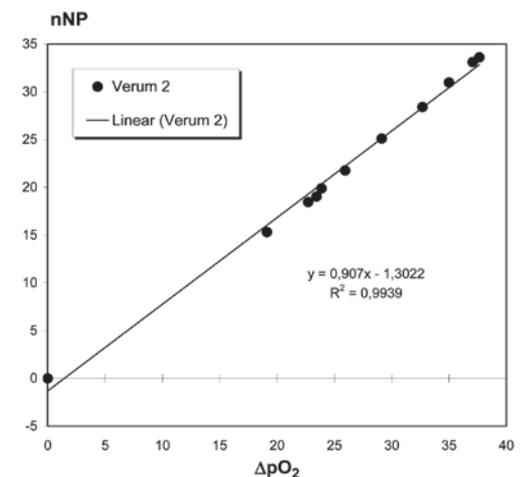


Abb. 13. Lineare Korrelation der Merkmale „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO₂“ bei Verum 1. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.

Abb. 14. Lineare Korrelation der Merkmale „Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP“ und „Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO₂“ bei Verum 2. Ordinate und Abszisse: jeweilige prozentuale Änderungen.



LITERATUR

1. **FERGUSON G.A.** Statistical Analysis in Psychology and Education. McGraw-Hill, New York (1959)
2. **FOURNELL A., T.W. SCHEEREN, L.A. SCHWARTE.** Simultaneous, endoscopic measurement of microvascular oxygen saturation and laser-Doppler-flow in gastric mucosa. *Adv Exp Med Biol* (2003) 540, 47–53
3. **KLOPP R.** Mikrozirkulation im Fokus der Forschung. Mediquant-Verlag AG, Triesen 2008.
4. **KLOPP R., J. SCHULZ, W. NIEMER.** Effects of the β -receptor blocker nebivolol on the functional state of microcirculation of elderly patients with primary arterial hypertension. *Eur J Ger* (2007) 9, 31–38
5. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ:** Effects of physical stimulation of spontaneous arteriolar vasomotion in patients of various ages undergoing rehabilitation. *Complement Integr Med* 10 Suppl (2013) 515–521
6. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ, K.J. RUHNAU:** Influence of a specific, biorhythmically defined physical stimulus on deficient vasomotion in small-caliber arterioles in the subcutis in patients with diabetic polyneuropathy. *Complement Integr Med* 10 Suppl (2013) 523–529
7. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ:** Complementary-therapeutic stimulation of deficient autorhythmic arteriolar vasomotion by means of a biorhythmically physical stimulus on the microcirculation and the immune system in 50-year-old rehabilitations patients. *Complement Integr Med* 10 Suppl (2013) 531–539
8. **KLOPP R., J. SCHULZ, W. NIEMER, K.J. RUHNAU:** Wirkungen einer physikalischen Stimulierung der spontanen arteriolen Vasomotion auf die Mikrozirkulation und das Immunsystem bei Patienten mit Diabetes Typ II und Wundheilungsstörungen. *Z.f.Gerontologie und Geriatrie* / *European Journal of Geriatrics* (2014) 47,5 ; 415–423
9. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ:** Änderungen des Funktionszustandes der Mikrozirkulation durch eine adjuvante Biokorrektur-Behandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. *archiv euromedica* (2014), 4, 1; 36–44
10. **LAKOWICZ J.R. (ED.)**. Topics in Fluorescence Spectroscopy. Plenum Press, New York, London, Vol. 1–5, 1991–1997.
11. **SCHARTEL M., M. GESSLER, A.V. ECKARDSTEIN.** Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. Urban & Fischer München 2009.
12. **SCHMIDT R.F., F. LANG, G. THEWS (HRSG.)**. Physiologie des Menschen. Springer Heidelberg 29. Aufl. 2005.
13. **SCHULZ J., S. HEYMAN, U. FUCHS, M. STURM, R. KLOPP:** Individuelle systemische BioKorrektur – adjuvantes Behandlungsverfahren bei Diabetes mellitus Typ II. *archiv euromedica* (2013) 3,2, 40–44
14. **TUMA R.F., W.N. DURÁN, K. LEY (HRSG.)**. Handbook of Physiology. Microcirculation. Elsevier Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Francisco, Sydney, Tokyo 2008.
15. **WALTER B., R. BAUER, A. KRUG, TH. DERFUSS, D. TRACHEL, N. SOMMER.** Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by near infra-red laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl.* (2002) 81, 197–199
16. **WUNDER C., R.W. BROCK, A. KRUG, N. ROEWER, O. EICHELBRÖNNER.** A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids, in early systemic inflammation. *Comp Hepatol* (2005) 4, 1–8