

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Untersuchung der Wirkungsmechanismen
von CO₂-haltigen Lösungen
auf die lokale Durchblutung der menschlichen Haut.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Stavros Germanos
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Christoph V. Suschek

Zweitgutachter: PD Dr. rer. nat. Csaba Mahotka

Meiner Mutter, Maria Germanou

Zusammenfassung

Lokale Störungen des Blutflusses infolge verengter Blutgefäße und beeinträchtigter Sauerstoffversorgung sind eine zentrale pathologische Ursache für schlecht heilende Geschwüre an den unteren Extremitäten bei Diabetikern. Es gibt Hinweise, dass kohlendioxidhaltige Badelösungen die Mikrozirkulation in der Haut und im subkutanen Gewebe verbessern und als unterstützende Behandlung für schlecht durchblutete Füße dienen könnten. Diese CO₂-Anwendung könnte die Kapillarbildung stimulieren und verstärken.

Das Hauptziel der Studie war es, die Effekte von CO₂-haltigen Lösungen auf die Sauerstoffsättigung, den relativen Hämoglobinwert, den Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit zu untersuchen. Mithilfe des O₂C-Geräts („oxygen-to-see“) von LEA Medizintechnik GmbH wurden diese Parameter in einer Tiefe von 2 bis 8 mm des Gewebes gemessen. Eine Multispektralkamera von Kent Imaging Inc. erfasste flächendeckend die Änderungen der Sauerstoffsättigung sowie des oxygenierten, desoxygenierten und totalen Hämoglobins im CO₂-behandelten Bereich. Ein weiteres Ziel der Studie war die Erforschung einer potenziellen langfristigen Erhöhung der Sauerstoffsättigung nach CO₂-Behandlung.

In dieser verblindeten, zweiarmigen und randomisierten Studie wurden 20 gesunde Probanden eingeschlossen. Sie tauchten über 10 Termine hinweg einen Fuß in ein CO₂-gesättigtes Bad, während der andere in einem nicht karbonisierten Bad (beide auf Körpertemperatur temperiert) lag. Messungen erfolgten vor, direkt nach und 10, 20 sowie 60 Minuten nach dem Bad.

Allerdings konnten mit dieser Methode, im Gegensatz zu manchen Literaturangaben, keine konsistenten Daten über CO₂-abhängige Effekte auf hämodynamische Parameter in vivo erzeugt werden. Der Versuchsaufbau, insbesondere die hohe Badetemperatur, könnte die CO₂-Konzentration beeinflusst haben, was zu den uneinheitlichen Ergebnissen beitrug. Es scheint, als wären die Daten nicht ausreichend, um einen klaren positiven Effekt auf den Blutfluss nachzuweisen.

Summary

Local disruptions of blood flow due to narrowed blood vessels and impaired oxygen supply are a central pathological cause of poorly healing ulcers on the lower extremities of diabetics. There is evidence that carbon dioxide-enriched bath solutions improve microcirculation in the skin and subcutaneous tissue, potentially serving as an adjunct treatment for poorly perfused feet. This CO₂ application could stimulate and enhance capillary formation.

The primary objective of the study was to investigate the effects of CO₂-enriched solutions on oxygen saturation, relative hemoglobin level, blood flow, and blood flow rate. Using the O2C device ("oxygen-to-see") from LEA Medizintechnik GmbH, these parameters were measured at a depth of 2 to 8 mm within the tissue. A multispectral camera from Kent Imaging Inc. comprehensively captured changes in oxygen saturation as well as oxygenated, deoxygenated, and total hemoglobin in the CO₂-treated area. Another aim of the study was to explore the potential long-term increase in oxygen saturation after CO₂ treatment.

In this blinded, two-armed, and randomized study, 20 healthy subjects were included. Over 10 sessions, they immersed one foot in a CO₂-saturated bath while the other was in a non-carbonated bath (both tempered to body temperature). Measurements were taken before, immediately after, and 10, 20, and 60 minutes after the bath.

However, using this method, in contrast to some literature references, no consistent data on CO₂-dependent effects on hemodynamic parameters in vivo were produced. The experimental setup, especially the high bath temperature, might have influenced the CO₂ concentration, contributing to the inconsistent results. It seems that the data are not sufficient to clearly demonstrate a positive effect on blood flow.

Abkürzungsverzeichnis

AGE	Advanced Glycation Endproducts
CO	Kohlenstoffdioxid
Flow	Blutfluss (Parameter des O2C-Geräts („Oxygen To See“) von LEA Medizintechnik GmbH)
HbDeOxy	Desoxygeniertes Hämoglobin (Parameter der Kent Multispektralkamera von Kent Imaging Inc.)
HbOxy	Oxygeniertes Hämoglobin (Parameter der Kent Multispektralkamera von Kent Imaging Inc.)
HbTot	Gesamtes Hämoglobin (Parameter der Kent Multispektralkamera von Kent Imaging Inc.)
NO	Stickstoffmonoxid
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
rHb	Relative Hämoglobinwert (Parameter des O2C-Geräts („Oxygen To See“) von LEA Medizintechnik GmbH)
ROI	Regions Of Interest
ROS	Reactive oxygen species
sO ₂	Sauerstoffsättigung
SO ₂	Sauerstoffsättigung (Parameter des O2C-Geräts („Oxygen To See“) von LEA Medizintechnik GmbH)
StO ₂	Sauerstoffsättigung (Parameter der Kent Multispektralkamera von Kent Imaging Inc.)
Velocity	Blutflussgeschwindigkeit (Parameter des O2C-Geräts („Oxygen To See“) von LEA Medizintechnik GmbH)

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	I
SUMMARY.....	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1. DIABETES MELLITUS	1
1.2. AUFBAU UND FUNKTION DER HAUT	4
1.3. WUNDHEILUNG.....	6
1.4. DIABETISCHE NEUROPATHIE	8
1.5. DIABETISCHE ANGIOPATHIE	9
1.6. BALNEOLOGIE	11
1.7. BOHR-EFFEKT	13
1.8. VASODILATATION	15
1.9. ZIELE DER ARBEIT	16
1.9.1. Hypothese	17
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1. UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	18
2.2. UNTERSUCHUNGSABLAUF.....	19
2.3. CARBOTHERA™ K104	20
2.4. GASTEC GASPRÜFRÖHRCHENSYSTEM	23
2.5. O2C	24
2.5.1. Sauerstoffsättigung	26
2.5.2. Hämoglobin	27
2.5.3. Blutfluss	27
2.5.4. Blutflussgeschwindigkeit.....	27
2.5.5. Datenverarbeitung und -analyse	28
2.6. KENT CAMERA KC103	28
2.6.1. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	30
2.6.2. Datenverarbeitung und -analyse	32
2.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	33
2.7.1. Mehrebenenanalyse	33
2.7.2. Abhängige Variablen	33
2.7.3. Varianzanalyse und Schätzung der Varianzkomponenten.....	34
3. ERGEBNISSE.....	38
3.1. O2C	38
3.1.1. Sauerstoffsättigung (SO ₂)	38
3.1.2. Relativer Hämoglobinwert (rHb).....	41
3.1.3. Blutfluss (Flow).....	45
3.1.4. Blutflussgeschwindigkeit (Velocity).....	47
3.2. KENT CAMERA	50
3.2.1. Sauerstoffsättigung (StO ₂)	51
3.2.2. Oxygeniertes Hämoglobin (HbOxy).....	53
3.2.3. Desoxygeniertes Hämoglobin (HbDeOxy)	55
3.2.4. Gesamtes Hämoglobin (HbTot).....	57
4. DISKUSSION.....	59
5. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	69
6. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	72

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus ist eine chronische Stoffwechselstörung, die sich durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel kennzeichnet und erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität von Betroffenen hat. In Deutschland und weltweit nimmt die Prävalenz dieser Krankheit stetig zu. Laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts sind in Deutschland insgesamt 7,2 % der Erwachsenen (4,6 Millionen) im Alter von 18 bis 79 Jahren von Diabetes betroffen [1]. Global gesehen schätzt die International Diabetes Federation (IDF) die Zahl der Erkrankten auf über 537 Millionen, wobei über 90% der Diabetiker an Typ-II-Diabetes leiden [2].

Der erhöhte Blutzuckerspiegel ist die Folge einer Insulinresistenz oder einer unzureichenden Produktion des Hormons Insulin durch die Bauchspeicheldrüse. Es gibt verschiedene Typen von Diabetes, die bekanntesten sind Typ-1 und Typ-2 Diabetes. Während Typ-1 Diabetes in der Regel in jüngeren Jahren auftritt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist, tritt Typ-2 Diabetes meist im Erwachsenenalter auf und ist häufig mit Übergewicht und einem ungesunden Lebensstil assoziiert.

Diabetes hat nicht nur ernsthafte kurzfristige Folgen wie Hyperglykämie oder Hypoglykämie, sondern auch langfristige Komplikationen, die die Nieren, Augen, Herz und andere Organe betreffen können. Die Krankheit ist einer der Hauptfaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenversagen und Blindheit.

Eine der schwerwiegenden Folgekomplikationen von Diabetes mellitus sind diabetische Fußulzera, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen in körperlichen, geistigen, sozialen und wirtschaftlichen Dimensionen beeinträchtigen. Tatsächlich gehen Fußgeschwüre etwa 85 % aller diabetischen Amputationen der unteren Extremitäten voraus. [3]

Diese Ulzera sind oft das Resultat einer Kombination von Angiopathie, Neuropathie und Infektionen. Es ist entscheidend, diese frühzeitig zu erkennen und angemessen zu behandeln, um das Risiko von Amputationen zu minimieren. Viele Betroffene bemerken den Anfang eines Ulkus oft nicht, da die Nervenschädigung zu einem verminderten Schmerzempfinden führt. Das macht regelmäßige Fußinspektionen für Diabetiker besonders wichtig.

Des Weiteren hat die Forschung gezeigt, dass eine multidisziplinäre Herangehensweise an die Behandlung von diabetischen Fußulzera, einschließlich spezialisierter Fußpflege, Bildungsprogrammen für Patienten und gezielten Therapien, die Heilungsrate verbessern kann und die Notwendigkeit von Amputationen verringert. [4] Die Einbindung eines Teams aus Endokrinologen, Chirurgen, Podologen und Pflegekräften kann den Betroffenen helfen, ihre Fußgesundheit zu optimieren und Komplikationen vorzubeugen.

Trotz sorgfältiger Behandlung sind langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus fast unvermeidlich. Laut der Weltgesundheitsorganisation weisen Westeuropa und die USA die höchsten Prävalenzraten von Diabetes mellitus auf, mit einem prognostizierten weiteren Anstieg. Das diabetische Fußgeschwür betrifft etwa 19 bis 34 % der Diabetespatienten im Laufe ihres Lebens. [5] [6] [7] [8] Die Standardtherapie für solche chronischen Wunden umfasst das Debridement von nekrotischem Gewebe, die Infektionskontrolle und die Erhaltung eines feuchten Wundbettes mit spezialisierten Verbänden. Fortgeschrittene therapeutische Ansätze beinhalten Methoden zur Reduzierung von Biofilm und Infektionen, den Einsatz von mesenchymalen Stromazellen, Nanopartikeln, Antibiotika und speziellen Wachstumsfaktor-Gerüsten. Hautersatzstoffe, die entwickelt wurden, um die Heilungszeit zu verkürzen, sind besonders wertvoll, da sie nicht nur vor Infektionen schützen, sondern auch zur Verbesserung der Heilung beitragen.

In den 1930er Jahren wurde in Frankreich erstmals die Methode der Carboxytherapie entwickelt, bei der CO₂-reiche Wasserbäder, insbesondere in natürlichen Heilquellen, verwendet wurden. Trotz ihrer frühen Entstehung erlangte diese Behandlungsform erst in den letzten Jahrzehnten in Europa besondere Aufmerksamkeit. Bis zu den 1950er Jahren wurde die Technik von Kardiologen zur Behandlung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie anderen durch schlechte Blutzirkulation und Fettansammlung in den Arterien verursachten Zuständen angewendet. Der Begriff 'Carboxytherapie' zur Beschreibung dieser Therapie wurde erst 1995, mehr als 60 Jahre nach ihrer Einführung, während des XVI. Nationalen Treffens für Ästhetische Medizin in Rom eingeführt. [9] [10] Der primäre Effekt von mit CO₂ angereichertem Wasser ist die Vasodilatation, die zu einer erhöhten Sauerstoffversorgung des behandelten Bereichs beiträgt. Studien haben gezeigt, dass CO₂-haltige Badelösungen die Mikrozirkulation und die Sauerstoffversorgung in der Haut signifikant verbessern können. [11] Dieser durchblutungsfördernde Effekt ermöglicht eine schnellere und effizientere Wundheilung.

Unser Hauptziel in dieser Arbeit ist es, die relativen Änderungen des Blutflusses und der Gewebesauerstoffsättigung im behandelten Hautareal mittels innovativer Techniken wie dem O2C-Gerät und einer Multispektralkamera von Kent Imaging Inc. zu quantifizieren. Die langfristigen Auswirkungen von exogenem CO₂ auf lokale hämodynamische Parameter und die Sauerstoffsättigung in CO₂-behandelten Hautgeweben sollen untersucht werden.

Die wissenschaftliche Forschung auf diesem Gebiet ist vielfältig und umfasst sowohl die Grundlagenforschung zur Pathogenese der Krankheit als auch die Entwicklung von Diagnosemethoden, Medikamenten und Therapieansätzen. Da die Behandlung von Diabetes ein lebenslanges Engagement erfordert und die Komplikationen gravierend sein können, sind Prävention und frühzeitige Diagnose von entscheidender Bedeutung. Die Therapie mit CO₂-haltigen Lösungen von diabetischen Fußulzera könnte ein ergänzender Teil einer multimodalen Therapiansatzes sein.

1.2. Aufbau und Funktion der Haut

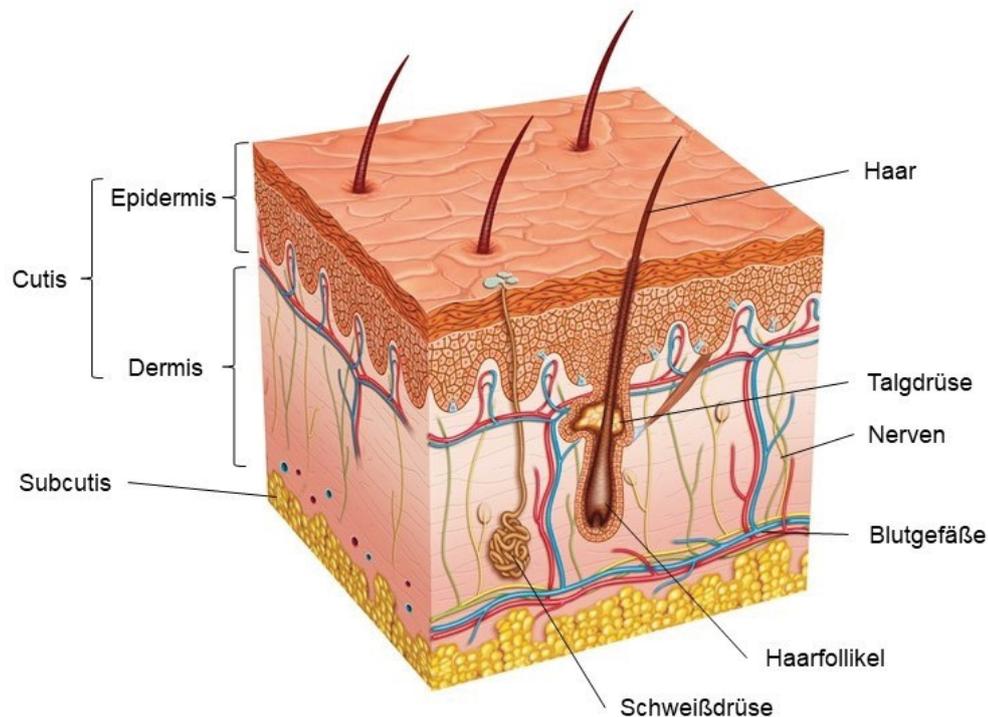


Abbildung 1: **Schematischer Aufbau der Haut**
In Anlehnung an [12]

Die menschliche Haut ist mit einer Fläche von ungefähr zwei Quadratmetern nicht nur das größte Organ des Körpers, sondern auch ein äußerst komplexes System. Sie dient als primäre Barriere zwischen dem Körperinneren und der externen Umwelt und erfüllt dabei eine Vielzahl essenzieller Funktionen. Die oberste Schicht, die Epidermis, besteht aus einer Mehrschichtigkeit, die sich vom Stratum basale bis zum Stratum corneum erstreckt. In diesem Bereich dominieren Keratinozyten, unterstützt von Melanozyten, Langerhans-Zellen und Merkel-Zellen. Zusammen bilden sie eine widerstandsfähige Barriere gegenüber Mikroorganismen, Strahlung und anderen schädlichen Einflüssen.

Unter der Epidermis liegt die Dermis, die der Haut ihre mechanische Stabilität und Elastizität verleiht. Sie ist reich an Kollagen und elastischen Fasern und enthält eine Reihe komplexer Strukturen, darunter Blutgefäße, Kapillaren und Nervendungen, die für die Sensorik verantwortlich sind. Die Dermis ist in das Stratum papillare und das darunterliegende Stratum reticulare unterteilt, welche die mechanische Belastbarkeit der Haut erhöhen. Die tiefste Schicht ist die Hypodermis, auch als Subcutis bekannt, die aus lockerem Bindegewebe und Fettgewebe

besteht. Sie fungiert als Energiespeicher und ist ebenfalls an der Temperaturregulierung beteiligt.

Die Haut wird durch spezifische Arterien und Venen, allgemein als Hautgefäße bezeichnet, versorgt. Diese Gefäße verlaufen innerhalb der Dermis, wo sie ein verzweigtes Netzwerk oder Plexus von Blutgefäßen bilden. Aus den oberflächlichen Hautästen, den sogenannten Rami cutanei größerer Blutgefäße, entspringen die kleineren Gefäße, die die Haut versorgen. Diese durchziehen zunächst die Subkutis und erreichen schließlich die Dermis. Dort bilden sie zwei spezifische Plexus: einen subepidermalen Gefäßplexus im Stratum papillare und einen tieferen, dermalen Gefäßplexus direkt an der Grenze zur Subkutis. In der retikulären Dermis verbinden vertikale Verbindungsgefäße, wie Arteriolen und Venolen, diese beiden Plexus miteinander und formen so ein komplexes, dreidimensionales Gefäßnetzwerk. Interessanterweise enthält die Epidermis selbst keinerlei Blutgefäße und wird ausschließlich durch Diffusion über die Basalmembran versorgt [13] [14].

Neben den physischen Barrieren übernimmt die Haut auch wesentliche Rollen in der Thermoregulation und im Flüssigkeitshaushalt. Sie ist zudem ein sensorisches Organ, das uns erlaubt, Temperatur, Druck und Schmerz zu spüren. Metabolische Prozesse wie die Produktion von Vitamin D sind ebenso Teil der vielfältigen Funktionen der Haut. Spezielle Anhangsgebilde wie Haare, Nägel sowie Schweiß- und Talgdrüsen sind je nach Körperregion vorhanden und erfüllen zusätzliche Funktionen, die von der Temperaturregulierung bis zur Sensation reichen [15] [16].

Dieses komplexe Organ ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen, und ein detailliertes Verständnis der menschlichen Haut und ihrer Funktionen ist entscheidend für die Entstehung von diabetischen Ulzera. Insbesondere ist die Wundheilung bei Diabetes mellitus oft gestört, was teils auf veränderte Hautfunktionen zurückzuführen ist. Diese Wundheilungsstörungen können durch eine Reihe von Faktoren verursacht oder verschlimmert werden, darunter Durchblutungsprobleme, eine verminderte Immunantwort und neuropathische Veränderungen.

1.3. Wundheilung

Die Wundheilung ist ein mehrstufiger Prozess, der durch verschiedene biologische Phasen gekennzeichnet ist, und jede dieser Phasen spielt eine entscheidende Rolle bei der Regeneration und Reparatur des beschädigten Gewebes. Unmittelbar nach einer Gewebeerletzung wird die **Inflammationsphase** initiiert. Diese Phase ist durch eine Vasokonstriktion charakterisiert, die zur Minimierung des Blutverlustes beiträgt. Nahezu simultan aggregieren Thrombozyten, um einen provisorischen Thrombus zu etablieren, der als Schutzbarriere gegen den Eintritt von Pathogenen fungiert. Die Freisetzung chemotaktischer Mediatoren von den beschädigten Zellen zieht dann verschiedene Immunzellen, insbesondere Leukozyten, in das verletzte Gebiet. Diese Zellen haben die Aufgabe, pathogene Mikroorganismen zu eliminieren und den Abbau von nekrotischem Gewebe zu unterstützen [17] [18].

In der Folge tritt der Organismus in die **Proliferationsphase** ein, die sich über mehrere Wochen erstrecken kann. Ein Schlüsselereignis dieser Phase ist die Bildung von Granulationsgewebe, einem temporären vaskulären Gewebe, das mit Fibroblasten durchsetzt ist. Diese Fibroblasten sind maßgeblich für die Synthese von Kollagenfasern verantwortlich, die zur mechanischen Stabilisierung der Wunde beitragen. Epithelzellen migrieren unterdessen über den Wundgrund, unterstützt von extrazellulären Matrixproteinen, um die Wundoberfläche zu reepithelialisieren [17] [18].

Schlussendlich folgt die **Remodellierungsphase**. Während dieses Zeitraums, der mehrere Monate bis Jahre andauern kann, wird das primär gelegte Kollagen durch enzymatische Prozesse degradiert und reorganisiert, wodurch die Wundfestigkeit erhöht wird. Das reife Narbengewebe, das schließlich entsteht, weist eine veränderte Architektur und verringerte Vaskularisation im Vergleich zum ursprünglichen Gewebe auf [17] [18].

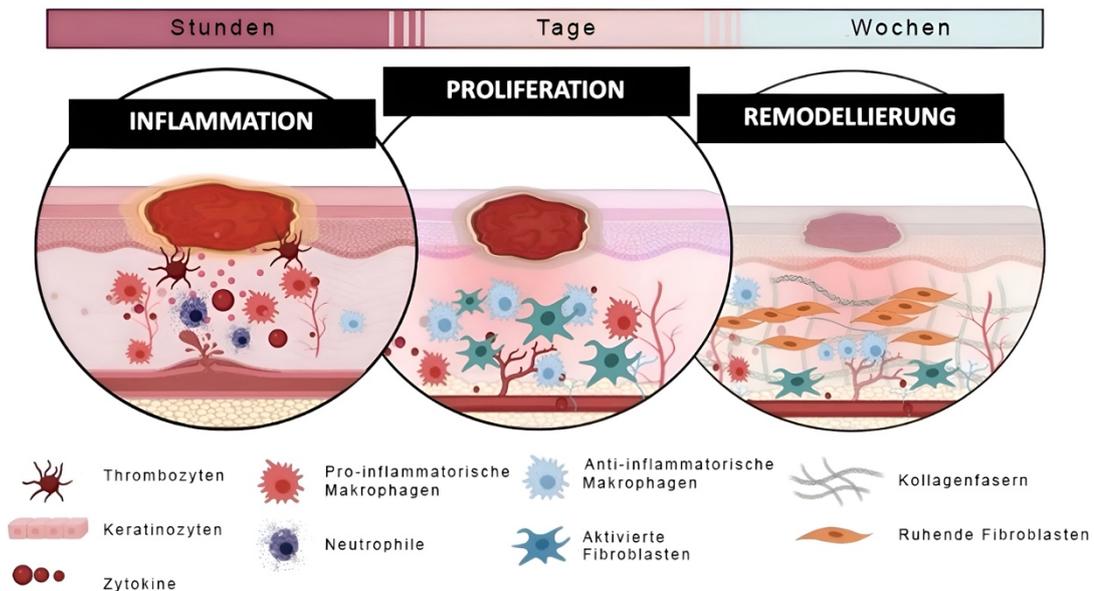


Abbildung 2: **Schematische Darstellung der drei Phasen der Wundheilung**
 Modifiziert nach [19]

Obwohl diese Phasen in einer sequenziellen Reihenfolge beschrieben werden, treten sie in der Praxis häufig simultan und in einer überlappenden Weise auf. Die Effizienz und Qualität der Wundheilung können durch diverse exogene und endogene Faktoren beeinflusst werden, wobei der allgemeine Gesundheitszustand des Individuums, die Tiefe und Größe der Wunde und das Vorhandensein von Komorbiditäten zu den prävalentesten zählen.

Einer der wichtigsten Faktoren, die zur Entwicklung von Wundheilungsstörungen beitragen, ist die langanhaltende Exposition gegenüber hohen Glukosewerten im Blut. Der beeinträchtigte Glukosestoffwechsel bei Diabetikern kann zu einer ganzen Reihe von mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen, von denen die diabetische Angiopathie und Neuropathie zwei der am weitesten verbreiteten und klinisch relevantesten sind [20].

Die diabetische Neuropathie führt in erste Linie zu einer verminderten Sensibilität, insbesondere in den Extremitäten. Dies kann dazu führen, dass kleinere Verletzungen oder Druckstellen unbemerkt bleiben und sich zu chronischen Wunden entwickeln. Darüber hinaus können neuropathische Veränderungen auch die autonome Regulation der Blutgefäße beeinträchtigen, was wiederum den Blutfluss und somit die Wundheilung weiter stört [21].

Die diabetische Angiopathie betrifft in erster Linie die Blutgefäße und kann die Mikrozirkulation im Gewebe erheblich stören. Ein kompromittierter Blutfluss beeinträchtigt die Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen zum Gewebe, was für die Phasen der Wundheilung,

insbesondere für die Proliferation, essentiell ist. Darüber hinaus können chronisch erhöhte Blutzuckerwerte die Funktion der weißen Blutkörperchen beeinträchtigen, was das Immunsystem schwächt und die Wunde anfälliger für Infektionen macht [21].

Zusammengefasst spielen sowohl diabetische Angiopathie als auch Neuropathie eine zentrale Rolle in der Entstehung und im Verlauf von Wundheilungsstörungen bei Diabetikern. Sie interagieren auf komplexe Weise und verschärfen die bereits durch den Diabetes selbst vorhandenen Herausforderungen für eine erfolgreiche Wundregeneration.

1.4. Diabetische Neuropathie

Die **diabetische Neuropathie** ist eine schwerwiegende Komplikation von Diabetes mellitus und bezieht sich auf eine Gruppe von Nervenstörungen, die durch langanhaltende Hyperglykämie verursacht werden. Sie erhöht die Morbidität und Mortalität bei Diabetespatienten und betrifft bis zu 50% aller Betroffenen [22] [23].

Die Pathophysiologie der diabetischen Neuropathie ist ein komplexes Gebiet, das immer noch Gegenstand intensiver Forschung ist. Einer der Hauptauslöser ist die anhaltende Hyperglykämie, die charakteristisch für Diabetes mellitus ist. Diese chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel führen zu einer Reihe von biochemischen Veränderungen, die die neuronalen Strukturen schädigen können. Ein bekannter Mechanismus ist die fortgeschrittene Glykierung von Endprodukten (AGEs = *advanced glycation end products*), die zu einer Beeinträchtigung der Nervenfunktion und -struktur führen können [23] [24].

Ein weiterer Faktor ist der oxidative Stress, der durch Hyperglykämie induziert wird. Die Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führt zur Schädigung der Mitochondrien in Neuronen, was den Zelltod begünstigt. Dieser Prozess wird durch die Anhäufung von AGEs weiter verschärft, die ebenfalls zur ROS-Produktion beitragen [23] [24].

Hyperglycemia can induce the activity of up to eight types of oxidases through direct and indirect mechanisms that finally generate oxidative stress.

Die Hyperglykämie beeinflusst auch den Polyolweg, einen metabolischen Pfad, der bei Diabetes übermäßig aktiviert wird. Durch diesen Weg wird überschüssige Glukose in Sorbitol

umgewandelt, was zu einer osmotischen Imbalance und weiteren Schädigungen der Neuronen führen kann [25].

Zusätzlich spielt die Mikroangiopathie, eine Veränderung der kleinen Blutgefäße, eine wichtige Rolle. Durch die schlechte Blutversorgung werden die peripheren Nerven, die meistens zuerst betroffen sind, schlecht mit Nährstoffen versorgt. Dies fördert Entzündungsprozesse und die Einwanderung von Makrophagen, die die Nervenfasern schädigen [23].

Die Kombination dieser Faktoren führt zu einer geminderten neuronalen Signalübertragung, was sich in einer Vielzahl von Symptomen manifestieren kann. Diese reichen von Taubheitsgefühlen und Parästhesien bis zu schweren Schmerzen. In fortgeschrittenen Fällen können auch motorische und autonome Fasern betroffen sein, was zu einer Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit und der Funktion innerer Organe führt.

Ein besonderes Augenmerk verdient der Zusammenhang zwischen der diabetischen Neuropathie und Wundheilungsstörungen, insbesondere der Entstehung von diabetischen Fußulzera. Durch die Beeinträchtigung der sensorischen Nervenfasern sind die Betroffenen oft weniger sensibel für Druck- oder Scheuerstellen, was das Risiko für Hautverletzungen erhöht. Da gleichzeitig auch die Funktion der autonomen Nerven, die für die Feuchtigkeitsregulierung der Haut verantwortlich sind, beeinträchtigt sein kann, entsteht ein Umfeld, in dem Wunden schwerer heilen und leichter infizieren können.

1.5. Diabetische Angiopathie

Diabetische Angiopathie ist eine der am weitesten verbreiteten und schwerwiegendsten Komplikationen bei Diabetes mellitus. Es handelt sich um eine Schädigung der Blutgefäße, die durch langanhaltend erhöhte Blutzuckerspiegel verursacht wird. Dieses Krankheitsbild ist vielschichtig und kann sowohl kleine als auch große Gefäße betreffen, wobei es unter anderem zu Mikroangiopathien und Makroangiopathien kommt.

In den kleinen Blutgefäßen, wie sie in der Retina oder den Nieren zu finden sind, kann die diabetische Angiopathie zur Retinopathie oder Nephropathie führen. In diesen Fällen können

die feinen Kapillaren durch den hohen Zuckergehalt im Blut okkludieren oder ihre Integrität verlieren, was zu Organschäden und in extremen Fällen sogar zum Organversagen führen kann.

Große Gefäße, wie sie im Herz-Kreislauf-System zu finden sind, können ebenfalls betroffen sein. Hier können Ablagerungen und Verkalkungen zu einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall führen. Insbesondere ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit ein häufiges Symptom, das die Extremitäten betrifft und im schlimmsten Fall zu Amputationen führen kann [26].

Die Pathophysiologie der diabetischen Angiopathie ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen, die durch chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel ausgelöst werden.

Ein Hauptfaktor ist die Glykosylierung von Proteinen und Lipiden, die sich an den Wänden der Blutgefäße ablagern können. Diese Ablagerungen können die Funktion der Gefäßwände stören und ihre Permeabilität erhöhen, was das Risiko von Entzündungen und Thrombosen erhöht [27].

Die Hyperglykämie fördert auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und oxidativem Stress, was die Integrität der Endothelzellen schädigen kann. Diese Zellen spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Gefäßtonus und der Blutflussdynamik. Durch die Schädigung des Endothels können die Gefäße steif und weniger elastisch werden, was das Risiko für arterielle Verschlusskrankheiten und damit auch für Herzinfarkte oder Schlaganfälle erhöht.

Ein weiterer wichtiger pathophysiologischer Aspekt ist die gestörte Balance von Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Diabetes beeinträchtigt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid, einem wichtigen Vasodilatator, und fördert die Produktion von Endothelin-1, einem potenten Vasokonstriktor. Diese Dysbalance kann den Blutfluss weiter einschränken und die Wahrscheinlichkeit von Ischämie und nekrotischen Veränderungen in den betroffenen Geweben erhöhen [28].

Die Hyperglykämie hat auch Auswirkungen auf die Blutgerinnung. Sie fördert die Thrombozytenaggregation und reduziert die Fibrinolyse, was das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöht. Dies ist besonders problematisch in kleinen Gefäßen, wo eine Okklusion

rasch zu einer Unterbrechung der Blut- und Sauerstoffversorgung des Gewebes führen kann [29].

Schließlich beeinflusst die Hyperglykämie auch die Funktion des Immunsystems. Die Effizienz der weißen Blutkörperchen in der Infektabwehr wird reduziert, was das Risiko sekundärer Infektionen in den Gefäßen erhöht und den Prozess der Angiopathie weiter beschleunigt [30].

Die gestörte Gefäßneubildung und die damit verbundene schlechte Sauerstoffversorgung können den Teufelskreis von Entzündung und Zellschädigung weiter verstärken [31].

Die Diagnose und Behandlung der diabetischen Angiopathie sind multidisziplinär. Sie reichen von der Kontrolle des Blutzuckerspiegels über die Verbesserung des Lebensstils bis hin zu medikamentösen Therapieansätzen wie Antihypertensiva oder Statinen. Je nach betroffenem Organ können spezifische Behandlungen erforderlich sein. Das Management der diabetischen Angiopathie erfordert eine integrierte Herangehensweise, die sowohl auf die Behandlung der Symptome als auch auf die Kontrolle der zugrunde liegenden Diabeteserkrankung abzielt.

1.6. Balneologie

In der europäischen Balneotherapie, die sich mit der therapeutischen Verwendung von Bädern beschäftigt, ist das wässrige Kohlenstoffdioxidbad bereits seit Jahrhunderten bekannt [32]. Traditionell wurden natürliche, CO₂-reiche Warmquellen zu medizinischen Zwecken eingesetzt. Ein Gewässer gilt als reich an Kohlenstoffdioxid, wenn es mindestens 1000 mg/l freies CO₂ aufweist [32]. Es gibt auch Kohlenstoffdioxidbäder, die als trockene Bäder bezeichnet werden, bei denen Patienten lediglich einer erhöhten CO₂-Umgebung ausgesetzt sind. Solche Bäder werden in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt.

Bäder, die mit hochkonzentriertem, wässrigem Kohlenstoffdioxid angereichert sind, machen sich die hohe Löslichkeit von CO₂ in Wasser zunutze. In dieser Reaktion bildet CO₂ mit H₂O nur zu 0,3 % Kohlensäure und ist daher überwiegend in physikalischer Form gelöst [33].

Wässrige CO₂-Bäder sind für ihre positiven und nachhaltigen Effekte auf den Kreislauf bekannt (s. Tabelle 1). Eine Reihe von Studien hat die kreislaufrelevanten Vorteile solcher Bäder

bestätigt [32]. Es ist jedoch anzumerken, dass aktuelle Literatur zu diesem Thema spärlich ist und viele der Studien bereits über drei Jahrzehnte alt sind.

Kreislaufparameter	Änderung	
	CO ₂ -Einzelbad	CO ₂ -Bäderkur
kutaner pO ₂	++	(+)
Laser-Doppler-Flow	+	++
Venöse Kapazität (Unterschenkel)	-	(-)
Systolischer Blutdruck	-	-
Diastolischer Blutdruck	-	-
Blutdruckamplitude	(+)	±
Pulswellengeschwindigkeit	-	-
Peripherer Kreislaufwiderstand	-	-
Pulsfrequenz	-	(+)
Herzschlagvolumen	+	+
Herzminutenvolumen	+	+

Tabelle 1: **Der Einfluss von wässrigen CO₂-Bädern auf verschiedene Kreislaufparameter (+ Zunahme, - bnahme)**
Modifiziert nach [34]

Neuere Untersuchungen zu wässrigen CO₂-Bädern konzentrieren sich hauptsächlich auf deren potenziellen Nutzen für die Behandlung von chronischen Wundheilungsstörungen der unteren Extremitäten.

In vielen dieser Studien wurden künstlich hergestellte CO₂-Bäder verwendet. Zur Erzeugung dieser hochkonzentrierten Bäder wurden oft Geräte wie das Carbothera™ K104 eingesetzt, das auch in dieser Studie zur Anwendung kam.

Diverse Techniken existieren, um Bäder mit künstlich zugesetztem Kohlenstoffdioxid zu erzeugen, dieser Vorgang wird Karbonisierung genannt [35]. Je nach Methode, Kohlenstoffdioxid in Flüssigkeiten einzubringen, gibt es Unterschiede in Bezug auf Anwendungsdauer, angewendeten Druck und die Kontaktfläche zwischen Gas und Flüssigkeit. Die Temperatur und chemische Beschaffenheit der Flüssigkeit spielen eine wesentliche Rolle im Karbonisierungsprozess [35]. Grundsätzlich gibt es ein Equilibrium zwischen dem in der Gasphase vorhandenen und dem in der Flüssigkeit gelösten Gas. Wenn der Partialdruck der Gasphase steigt, erhöht sich auch die Menge des in der Flüssigkeit gelösten Gases. Zudem ist bekannt, dass bei kälteren Temperaturen Gase tendenziell besser in Flüssigkeiten lösbar sind [35].

Das hier zum Einsatz kommende Carbothera™ K104-System setzt auf die Kombination aus hohem CO₂-Druck und einer große Fläche für den Austausch zwischen Gas und Flüssigkeit. Dieser Druck wird durch eine Gasflasche bereitgestellt. Dabei fließt das CO₂ durch spezielle Hohlfasern, die gleichzeitig von der zu karbonisierenden Flüssigkeit durchzogen werden. Diese Anordnung von Fasern sorgt dafür, dass eine ausgedehnte Austauschoberfläche vorhanden ist, wodurch rasch CO₂-reiche Lösungen hergestellt werden können.

1.7. Bohr-Effekt

Eine der wesentlichen Aufgaben des Blutes ist es die Sauerstoffversorgung der Zellen zu gewährleisten. Hierbei ist der rote Blutfarbstoff der Erythrozyten, das eisenhaltige Hämoglobinmolekül, verantwortlich für den Transport von Sauerstoff in gebundener Form. Ein entscheidender Mechanismus, der diese Sauerstofffreisetzung im Gewebe reguliert, ist der **Bohr-Effekt**. Dieser beschreibt die verminderte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins in einer Umgebung mit hohem CO₂-Partialdruck, was wiederum zu einem erniedrigten pH-Wert führt.

Der größte Teil des im Blut transportierten Kohlendioxids liegt nicht als physikalisch gelöstes CO₂ vor. Von den 490-530 ml CO₂ in 1000 ml Blut sind nur 5% physikalisch gelöst [36]. Der Großteil des CO₂ diffundiert in das Innere der Erythrozyten, wo reichlich das Enzym Karboanhydrase vorliegt. Dieses Enzym katalysiert die Reaktion von CO₂ und H₂O zu Kohlensäure (H₂CO₃), die schnell in Bikarbonat (HCO₃⁻) und Protonen (H⁺) dissoziiert, wodurch der pH-Wert gesenkt wird. Die Karboanhydrase verschiebt das Reaktionsgleichgewicht nach rechts [36].



Die H⁺-Protonen binden an desoxygeniertes Hämoglobin und stabilisieren seine weniger sauerstoffaffine Struktur. Dadurch wird in Bereichen mit hoher Protonenkonzentration die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins verringert, was die Sauerstoffabgabe an das umliegende Gewebe, insbesondere in aktiven Muskeln und Geweben mit erhöhtem Stoffwechsel auf, erleichtert.

In den Alveolen der Lunge ist der Sauerstoffpartialdruck deutlich höher, während der Partialdruck für Kohlenstoffdioxid niedrig ist. Während das Blut die Lungenkapillaren passiert, diffundieren die Atemgase entlang ihres Partialdruckgradienten in entgegengesetzter Richtung. Das arterielle Blut hat nach Durchlaufen des Lungenkreislaufs einen Sauerstoffpartialdruck von 75-100 mmHg, während der CO₂-Partialdruck zwischen 35-45 mmHg liegt. Durch die Ventilation wird das Kohlenstoffdioxid schließlich aus dem Körper entfernt und an die Umwelt abgegeben.

Dieser Effekt wird besser durch die **Sauerstoffbindungskurve** des Hämoglobins verdeutlicht. Sie zeigt die Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck (pO₂) und dem Sättigungsgrad des Hämoglobins mit Sauerstoff (sO₂). Die Kurve hat eine charakteristische sigmoidale Form. Diese Form resultiert aus der **kooperativen** Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobinmolekül. Das bedeutet, wenn ein Sauerstoffmolekül an eine der vier Bindungsstellen des Hämoglobins bindet, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Sauerstoffmoleküle an den anderen Stellen binden. In Bereichen mit niedrigem pO₂, wie den Geweben, ist Hämoglobin nur schwach mit Sauerstoff gesättigt, wodurch es leichter Sauerstoff an die Gewebe abgeben kann. Im Gegensatz dazu ist Hämoglobin bei hohem pO₂, wie in den Lungen, fast vollständig gesättigt, was die Sauerstoffaufnahme aus der Atemluft begünstigt. Die Position dieser Kurve kann jedoch auch variieren. So kann sie sich bei erhöhtem CO₂, erhöhter Temperatur, einem niedrigeren pH-Wert oder einer erhöhten Konzentration von 2,3-Bisphosphoglycerat, einem Molekül, das die Sauerstoffbindungsfähigkeit von Hämoglobin reguliert, nach rechts verschieben, wodurch die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins verringert wird. Umgekehrt kann eine Abnahme von CO₂, eine niedrigere Temperatur oder ein erhöhter pH-Wert die Kurve nach links verschieben und die Sauerstoffbindung fördern. Die Fähigkeit dieser Kurve, sich zu verschieben, ermöglicht es dem Körper, den Sauerstoffbedarf der Gewebe in verschiedenen Situationen optimal zu decken.

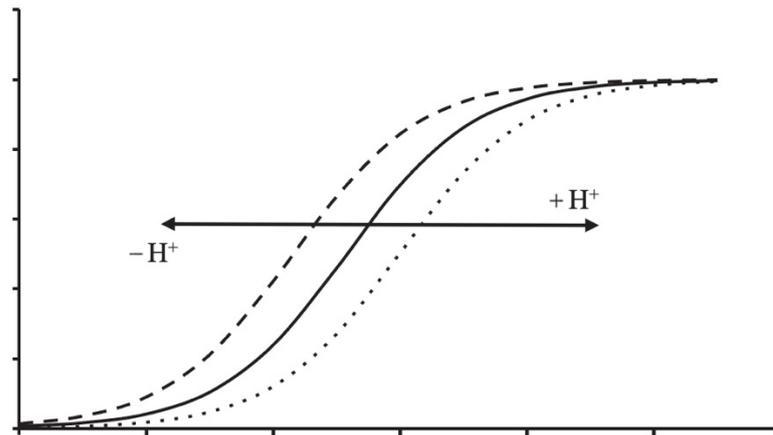


Abbildung 3: **Der Bohr-Effekt**
 Ein Anstieg der Protonenkonzentration (H⁺) führt zu einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts (als gepunktete Linie dargestellt). Ein Rückgang der Protonenkonzentration bewirkt hingegen eine Verschiebung der Kurve nach links (gekennzeichnet durch eine gestrichelte Linie), während die Standardkurve durch eine durchgezogene Linie repräsentiert wird.
 Modifiziert nach [12]

1.8. Vasodilatation

Vasodilatation ist ein Vorgang, bei dem sich die Blutgefäße, speziell Arteriolen und Kapillaren, ausdehnen, um den Durchfluss von Blut und die Perfusion in den nachfolgenden Gewebereichen zu optimieren. Dieser Mechanismus hat sowohl bei der regionalen als auch bei der gesamtkörperlichen Kreislaufanpassung entscheidende Bedeutung. Es gibt diverse Mechanismen, die auf die Steuerung des Vasotonus einwirken. Während neurologische Signale eine Rolle spielen, sind auch verschiedene vasoaktive Moleküle, Hormone und besonders das Gefäßendothel von zentraler Bedeutung. Das Gefäßendothel kann, abhängig von **Schubspannungen**, das Gas Stickstoffmonoxid (NO) freigegeben, was eine Erweiterung der Blutgefäße im nachfolgenden Bereich auslöst. Kontinuierliche NO-Synthase-Aktivitäten in Endothelzellen können durch unterschiedliche physikalische und biochemische Reize angepasst werden.

Der Kohlenstoffdioxid-Gehalt im Blut hat auch Auswirkungen auf die Vasodilatation. CO₂ kann durch die Produktion von H⁺-Ionen und die resultierende Blutazidose bestimmte Chemosensoren beeinflussen, die dann auf das Gefäßsystem und den allgemeinen Blutkreislauf wirken. Besonders in Bezug auf die Durchblutungsregulation des Gehirns hat CO₂ nachgewiesene Effekte. Ein gesteigerter pCO₂-Wert im Blut kann den Widerstand in den

Gehirngefäßen durch Vasodilatation reduzieren und so die Zufuhr von Blut ins Gehirn erhöhen. Obwohl diese Wirkung von CO₂ gut dokumentiert ist, bleibt der genaue Mechanismus, insbesondere wie das endotheliale NO beteiligt ist, noch unklar [37].

Bemerkenswert ist auch, dass äußere CO₂-Anwendungen, wie zum Beispiel bei Kohlensäurebädern, vasodilatorische Wirkungen haben können. Studien zeigten, dass bei Ratten die Hautdurchblutung in einem 30 °C warmen CO₂-Bad stärker zunimmt als in einem Wasserbad gleicher Temperatur. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Menschen gemacht, was in therapeutischen Bädern von Relevanz ist (s. Tabelle 1) [38].

1.9. Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der relativen Veränderungen in der Gewebesauerstoffsättigung, dem Hämoglobingehalt, dem Blutfluss und der Blutflussgeschwindigkeit im behandelten Gewebe. Mit dem medizinischen Gerät O2C („Oxygen To See“) der Firma LEA Medizintechnik GmbH aus Gießen können diese Parameter nicht-invasiv bis zu einer Tiefe von 1 bis 8 mm im behandelten Gewebe quantifiziert werden.

Des Weiteren werden digitale Aufnahmen der behandelten Bereiche mithilfe einer speziellen Multispektralkamera von Kent Imaging Inc. erstellt. Diese Kamera ermöglicht ebenso die Erfassung der relativen Veränderung in der Gewebesauerstoffsättigung sowie des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins. Im Gegensatz zum O2C-Gerät erfolgt die Messung hierbei jedoch flächendeckend im CO₂-exponierten Gewebe und nicht nur punktuell in der Tiefe.

Ein zusätzliches Ziel dieser präklinischen Studie ist es, neben der Erkennung positiver Effekte des exogenen CO₂ auf lokale hämodynamische Parameter, das Potenzial einer möglicherweise länger anhaltenden Steigerung der Sauerstoffsättigung im CO₂-behandelten Hautgewebe zu untersuchen.

1.9.1. Hypothese

Bei einer täglichen Exposition der unteren Extremitäten gesunder Probanden gegenüber CO₂-haltigen Lösungen (1 g/l Leitungswasser, 38 °C) über einen Zeitraum von 10 konsekutiven Terminen, jeweils 10 Minuten pro Sitzung, wird die lokale Hämodynamik signifikant verbessert und die Empfindlichkeit der Gefäßreaktion auf CO₂-haltige Lösungen erhöht.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

In dieser präklinischen Studie wurden 20 gesunde Probanden eingeschlossen. Die Schätzung der Größe des Untersuchungskollektivs erfolgte mit dem Softwareprogramm G*Power 3.1. Das mittlere Effektmaß ($=0,25$) wurde aus vorherigen Referenzversuchen einer internen Studie mit topischer Behandlung mit Stickstoffmonoxid abgeleitet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 sowie eine Power von 0,8 für den F-Test mit wiederholten (abhängigen) Messungen (hier 7) und einer je Person engen, aber zwischen den Personen breiten Streuung („correlation among repeated measurements“ = 0,4) festgelegt. Es wurde eine benötigte Stichprobengröße von 20 Teilnehmern ermittelt.

Die Selektion des Patientenkollektivs erfolgte nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tabelle 2).

Für die CO₂-Therapie sind keine Kontraindikationen bekannt, außer bei akuten fieberhaften Erkrankungen. Um jedoch Risiken und Komplikationen zu vermeiden, haben wir Ausschlusskriterien definiert. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Bei der Erstkonsultation wurden die Kriterien für die Ein- und Ausschluss überprüft, und die Probanden wurden ordnungsgemäß über die Ziele und den Ablauf der Studie sowie mögliche Nebenwirkungen informiert.

Um den Probanden ausreichend Bedenkzeit zu geben, wurde eine Frist von mindestens 24 Stunden für die Durchsicht der Probandeninformation und der Einverständniserklärung eingeräumt. Die Teilnahme an den Untersuchungen basierte auf persönlichem Interesse an der Wissenschaft und den Ergebnissen der Studie.

Das zustimmende Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf trägt die Nummer 5806R.

Einschlusskriterien
- Gesunde einwilligende Probanden zwischen 18 und 65 Jahren
- Schriftliche Einwilligung des Probanden
- Guter und stabiler Gesundheitszustand nach Selbsteinschätzung
Ausschlusskriterien
- Schwangerschaft
- Diabetes mellitus
- Akute Entzündung
- Fieber
- Nierenerkrankung
- Manifestierte Herz-Kreislauf-Erkrankung
- Herzrhythmusstörungen
- Herzschrittmacher oder andere implantierte Medizinprodukte
- Tendenz zu epileptischen Anfällen
- Hauterkrankungen
- Wunden an der Teststelle
- Teilnahme an anderen klinischen Studien

Tabelle 2: **Ein- und Ausschlusskriterien**

2.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchung begann, nach ausführlicher Aufklärung, sowie nach einer angemessenen Bedenkzeit und schriftlicher Einwilligung. Die Testserie erfolgte für jeden Probanden an zehn aufeinanderfolgenden Tagen, wobei jeder Testtermin in gleicher Art und Weise durchgeführt wurde.

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde die Kent Camera kalibriert und ein Weißabgleich durchgeführt. Die Probanden nahmen auf einem Laborstuhl Platz und stellten ihre Füße auf ein Podest. Es erfolgte die erste prä-Bad Messung: Hierbei wurde zuerst das O₂C-Gerät der Firma LEA Medizintechnik eingesetzt. Die Sonde des Geräts wird auf dem Fußrücken positioniert, über dem Mittelfuß zwischen dem ersten und zweiten Strahl. Zur Sicherstellung der Konsistenz bei späteren Messungen wird die Platzierung der Sonde mit vier kleinen Punkten an ihren Ecken markiert. Nach dieser Messung wurde eine prä-Bad Aufnahme mit der Kent Camera erstellt. Zur optimalen Platzierung und Fokussierung der Kamera wurde die zentralen Hilfslichter und deren Konvergenz verwendet.

Anschließend wurde das CO₂-gesättigte Wasserbad mit Hilfe des Carbothera™ K104 in einem speziellen Behälter vorbereitet. Vor der Einstellung der Temperatur wurde die CO₂-Konzentration mit dem Gastec Gasprüfröhrchensystem gemessen. Ein weiterer Behälter gleicher Größe und Art wurde mit der gleichen Menge Wasser befüllt, jedoch erfolgte keine

Karbonisierung. Es wurde darauf geachtet, dass die Wassertemperatur der Körpertemperatur entsprach und in beiden Behältern gleich war. Die Probanden tauchten dann einen Fuß in den Behälter mit dem CO₂-gesättigten Bad und den anderen Fuß in das ungesättigte Bad. Diese Methode ermöglicht einen präziseren Vergleich, da die Kontrolle zeitgleich durchgeführt wird, ähnliche Eigenschaften aufweist und unter den gleichen Bedingungen steht, mit Ausnahme der CO₂-Therapie.

Nach einer Immersionszeit von 10 Minuten wurden die Füße aus den Wasserbädern genommen und leicht getrocknet, um sicherzustellen, dass keine Feuchtigkeit die Messungen stört. Unmittelbar nach der Behandlung sowie nach 10, 20 und 60 Minuten wurde der folgende Prozess wiederholt: Die Sonde des O₂C-Geräts wurde an der zuvor angezeichneten Position platziert und eine Messung an beiden Füßen durchgeführt. Anschließend wurde die Spektalkamera über den Füßen positioniert. Unter Nutzung der zentralen Lichter und ihrer Konvergenz zur Fokussierung wurde ein Bild von jedem Fuß aufgenommen.

Dies wurde bei jedem Probanden über einen Zeitraum von 10 aufeinanderfolgenden Terminen unverändert wiederholt.

2.3. Carbothera™ K104

Der Carbothera™ ist ein Gerät der Firma Mitsubishi Rayon Cleansui Co., Ltd. zur Erzeugung von CO₂-angereichertem Wasser (Abbildung 4). Dabei wird von dem Gerät warmes Wasser aus einem Behälter in das Gerät angesaugt und dort unter Druck durch ein Netz von Membrankapillaren gepresst, wobei CO₂-Gas, welches aus einer CO₂- Gasflasche bereitgestellt wird, durch die Membran in die Flüssigkeit hineingedrückt wird.

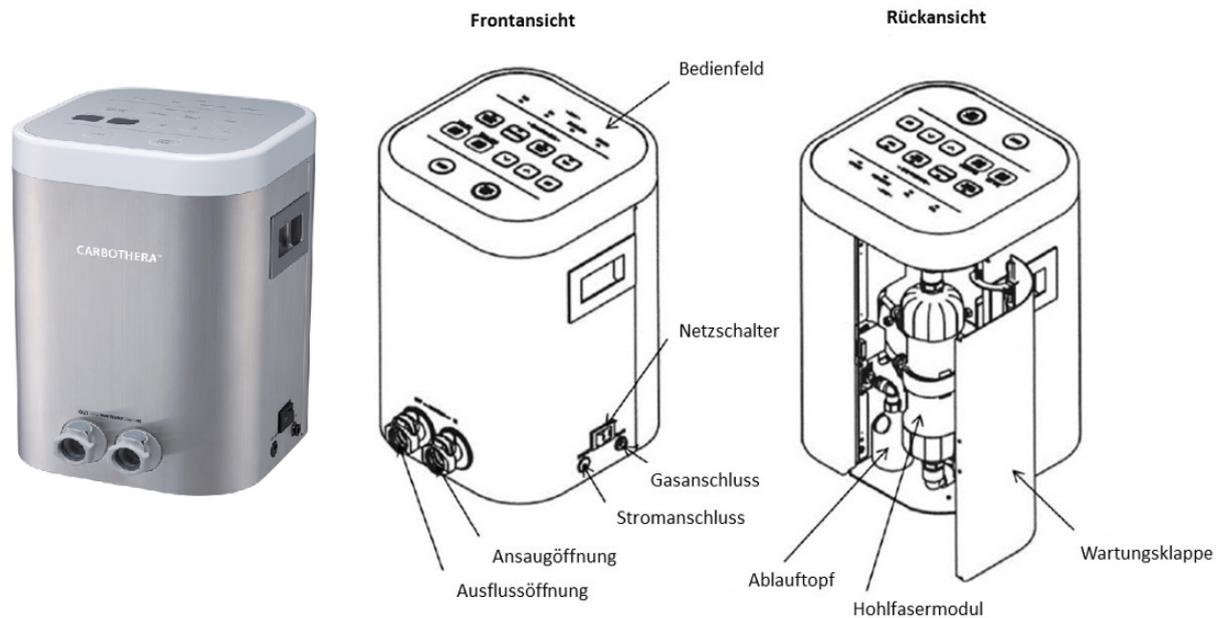


Abbildung 4: **Schematische Darstellung Carbothera™ K104**
 Carbothera™ K104 ist ein Gerät zur Erzeugung von Lösungen mit hohem Kohlendioxid-Gehalt. Es verfügt über eine Einlass- und eine Auslassbuchse sowie einen Anschluss für eine CO₂-Druckflasche. Eine Flüssigkeit zirkuliert durch eine Einheit, die aus halbdurchlässigen Hohlfasern besteht, welche von CO₂ umgeben sind. Während die Flüssigkeit durch diese Hohlfasern fließt, wird sie mit CO₂ angereichert.
 Modifiziert nach [39]

Ein Hauptbestandteil des Geräts ist die von Mitsubishi Rayon Cleansui, Tokio, Japan entwickelte, gasdurchlässige Hohlfasermembran (GPH™).

Es handelt sich um eine dreischichtige Membran, in deren Mitte sich ein ultradünner, nicht poröser Film mit gaselektiver Permeabilität befindet, welcher von zwei porösen Schichten umgeben ist (Abbildung 5).

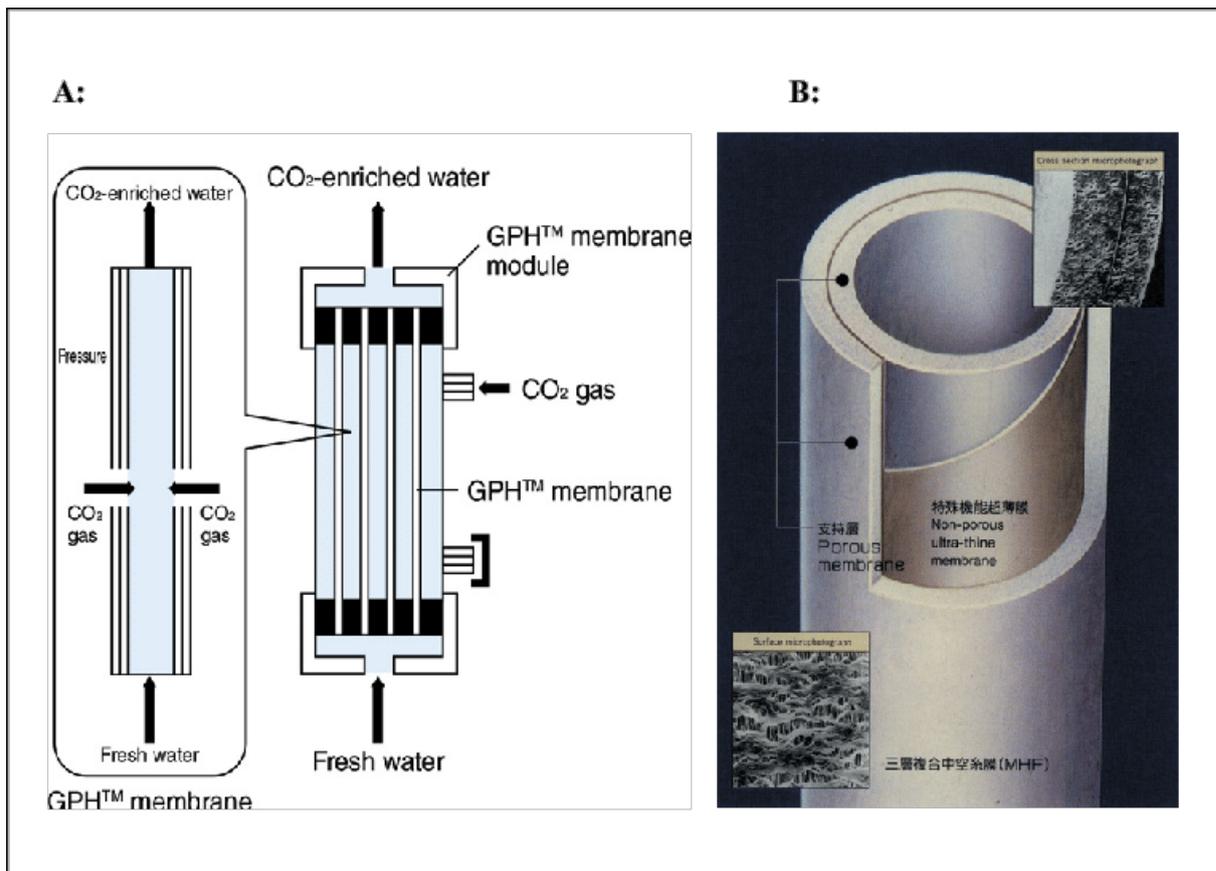


Abbildung 5: **GPH™-Membran**

Links ist die Beschaffenheit der von Mitsubishi Rayon Cleansui kreierten GPH™-Membran dargestellt; Rechts verdeutlicht die Herstellung von Wasser, das mit CO₂ durch die GPH™-Membran angereichert wurde.

In Anlehnung an [40]

Die mittlere Schicht der GPH™-Membran ermöglicht den Durchtritt von CO₂, verhindert jedoch das Eindringen von Wasser. Bei einem bestehenden Druckunterschied von im Wasser gelöstem CO₂ diffundiert das CO₂ von der Hochdruckseite durch die dünne Filmebene und vermengt sich mit dem Wasser auf der Niederdruckseite.

Eine große Anzahl von GPH™-Membranen kann zu einem Modul gebündelt werden, das eine sehr große Oberfläche bietet. Über diese Oberfläche können hohe Konzentrationen an gelöstem CO₂ hergestellt werden.

Das mit CO₂ versetzte Wasser gelangt anschließend in einen Entspannungsbehälter, in welchem überschüssiges CO₂ entweichen kann und wird dann aus dem Gerät in einen weiteren zur Verfügung gestellten Behälter ausgeleitet, in dem das Fußbad vorgenommen werden kann.

2.4. Gastec Gasprüfröhrchensystem

Das Gastec Gasprüfröhrchensystem stellt ein umfassendes Probenahme- und Analysesystem dar, mit dem Gase schnell und einfach bestimmt werden können.

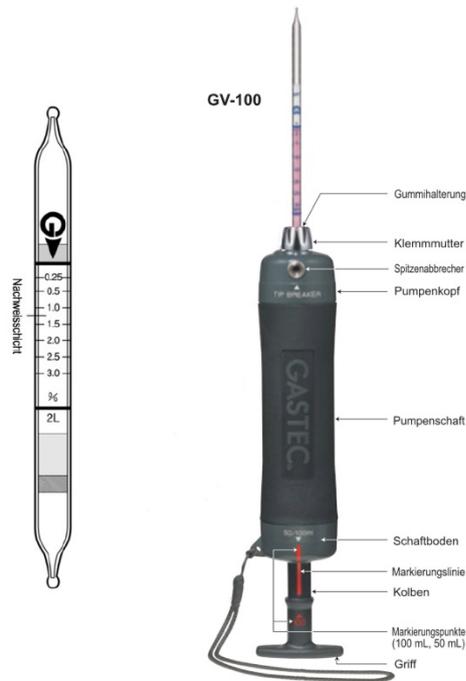
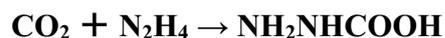


Abbildung 6: **Das Gastec Gasprüfröhrchensystem**
Modifiziert nach [41]

Das Prüfröhrchensystem setzt sich dabei aus einer handgeführten Luftprobenahmepumpe und den entsprechenden Prüfröhrchen zusammen. Diese Glasröhrchen sind mit einem chemischen Reagenz gefüllt, welches das Zielgas absorbiert und damit reagiert, um als Teil eines Gasetektionsprogramms eingesetzt zu werden. Bei der Interaktion wird eine kolorimetrische Färbung von lila erzeugt, die durch die Reaktion von Kohlendioxid mit Hydrazin zur Herstellung von Carbohydrazid entsteht:



Für die Probenahme werden die Enden des Röhrchens gebrochen und mit einer handgeführten Probenpumpe verbunden. Während einer Probe wird die Röhre durch die Pumpe mit der CO₂-Lösung durchströmt. Infolge dieser Durchströmung verändert der Indikator im Inneren der Röhre seine Farbe abhängig von der CO₂-Konzentration. Die Verfärbungslänge und -farbe, die

durch diese Reaktion erzeugt wird, ist proportional zur Menge an CO₂ in der Probe. Nach der Probenahme wird die CO₂-Konzentration direkt von der Messskala auf jedem Röhrchen abgelesen. Schließlich werden die benutzten Röhren gemäß den Umweltauflagen entsorgt.

2.5. O2C

In der aktuellen Studie kam das O2C-Gerät („Oxygen To See“, LEA-Medizintechnik, Gießen, Deutschland) zur Bewertung der Mikrozirkulation zum Einsatz. Dieses Diagnoseinstrument kombiniert Laser-Doppler-Flow-Metrie und Weißlichtspektrometrie und ist CE-zertifiziert sowie für den menschlichen Gebrauch zugelassen. Das System ist in der Lage, eine Reihe von physiologischen Kenngrößen gleichzeitig nicht-invasiv zu erfassen, darunter den Sauerstoffsättigungsgrad, den relativen Hämoglobingehalt, die Durchblutungsrate und die mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses, in oberflächlichen Gewebeschichten bis zu 2 mm und in tieferen Gewebeschichten bis zu 8 mm.



Abbildung 7: **O2C („Oxygen-To-See“)** von LEA Medizintechnik GmbH
In Anlehnung an [42]

Durch eine Sonde, die parallel zur Haut angelegt wird, wird sowohl Weißlicht im Bereich von 500 bis 850 nm als auch Laserlicht im Bereich des nahen Infrarots (NIR) zwischen 780 nm und 1400 nm übertragen. Dadurch verteilt sich das Licht diffus in alle Richtungen innerhalb des

Gewebes. Einige der emittierten Photonen werden reflektiert und von der Sonde erfasst. Die Funktionsweise des Laserdopplers wird in der Abbildung 8 skizziert.

Die verwendete Sonde, Typ LF2, ist mit sechs Glasfasern ausgestattet, die Messungen in Tiefen von 2 und 8 mm zulieÙ. Die erste Faser dient der Aussendung von WeiÙlicht, während die zweite Faser Laserlicht in einem Abstand von 2 mm erfasst. Die dritte Faser ist für die Erfassung von WeiÙlicht in einer 2 mm Tiefe zuständig, und die vierte Faser ermöglicht die Beleuchtung durch Laserlicht. Die fünfte und sechste Faser sind für die Detektion von WeiÙ- bzw. Laserlicht in einer Tiefe von 8 mm vorgesehen. Dank dieser Tiefeneinstellungen konnte der oberflächliche und tiefe Hautplexus visualisiert werden [43] [44] [45].

Verschiedene Aspekte, darunter die Sondengeometrie, die Positionierung bei der Messung und der Hauttyp, können die Tiefe beeinflussen, aus der die Laserstrahlen reflektiert werden [43] [46].

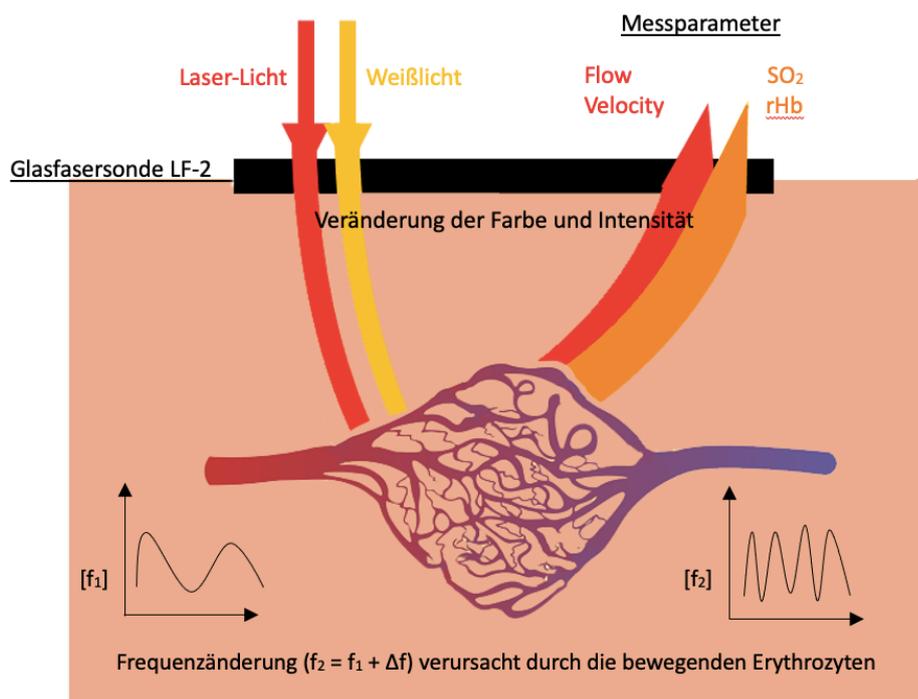


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Messprinzipien des Laserdopplers.

Während der Laserdoppler-Messung werden gleichzeitig Laserlicht und WeiÙlicht in das Gewebe projiziert. Aus der Reflexion des Laserlichts und der Analyse der Frequenzänderung lassen sich Rückschlüsse auf die Bewegung der roten Blutkörperchen und somit den Blutfluss ziehen. Die Sauerstoffsättigung wird durch die Reflexion des WeiÙlichts ermittelt.

2.5.1. Sauerstoffsättigung

Je nach Sauerstoffanteil im Hämoglobin absorbieren die Erythrozyten Weißlicht einer bestimmten Wellenlänge. Blut aus den Arterien, das reich an Sauerstoff ist, zeigt sich in einem leuchtenden Rot, während das Blut aus den Venen in einem dunkleren Rot bis Violett schimmert. Dieser Unterschied lässt sich mit dem bloßen Auge wahrnehmen [47] [48] [45].

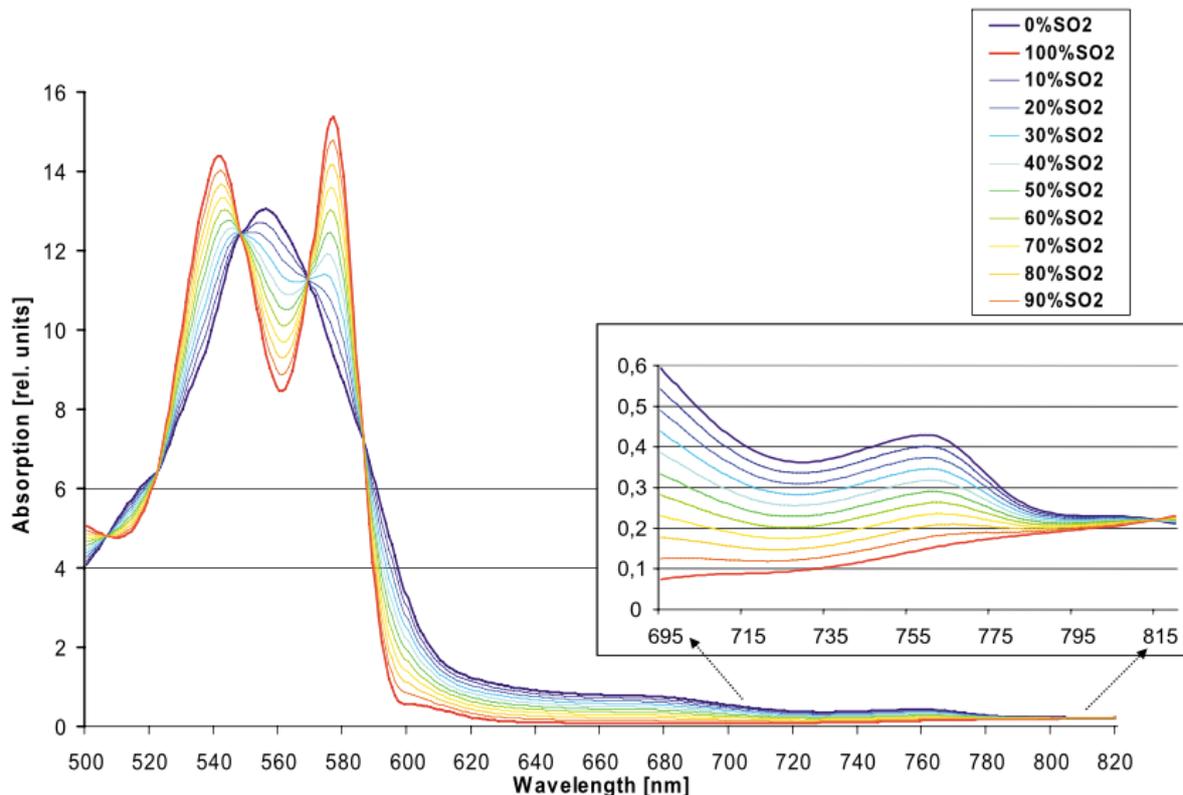


Abbildung 9: **Veränderungen im Absorptionsspektrum von Hb in Abhängigkeit vom Sauerstoffsättigung.**
In Anlehnung an [45]

Wie in Abbildung 9 gezeigt, können Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin durch ihre unterschiedlichen Absorptionsmuster in einer spektralen Analyse unterschieden werden. Hämoglobin mit viel Sauerstoff nimmt Licht mit einer Wellenlänge von 660 nm im roten Spektrum auf, während Hämoglobin mit wenig Sauerstoff im Infrarotbereich bei 940 nm absorbiert. Mit der Differenz dieser Absorptionsraten kann man den Sauerstoffgehalt der Erythrozyten ermitteln, der in Prozent (%) angegeben wird [47] [48].

Der Sauerstoffgehalt reflektiert den venösen Zustand durch die Verteilung im mikrovaskulären Netzwerk. Dies resultiert aus den Volumenprozenten im arteriellen (11%), kapillaren (14%)

und venösen (etwa 75%) Bereich des Gefäßsystems. Die Farbe des Blutes aus diesen Gefäßteilen wird berücksichtigt und ein Durchschnittswert berechnet, der sich durch das vorherrschende Volumen am tatsächlichen venösen Sauerstoffgehalt orientiert. Bei gesundem Gewebe sollte dieser Wert immer über 10% liegen [49].

2.5.2. Hämoglobin

Durch die Anwendung der Weißlicht-Spektroskopie lässt sich der Hämoglobinanteil im Gewebe ermitteln. Der gemessene Wert repräsentiert den relativen Hämoglobingehalt im belichteten Messbereich und ermöglicht die Messung des Blutvolumens des Mikrogefäßsystems. Da ein Großteil des Blutes in der venösen Komponente der Mikrozirkulation liegt, gibt der rHb-Wert hauptsächlich Auskunft über den Füllungsgrad der Venolen. Zudem zeigt der relative Hämoglobingehalt auch die Dichte der Gefäße an [45] [49].

2.5.3. Blutfluss

In gesundem Gewebe ist typischerweise ein kontinuierlicher Blutfluss gegeben. Durch die Bewegung der roten Blutkörperchen entsteht eine Frequenzänderung des projizierten Laserlichts. Hierbei wird die resultierende Schwebungsfrequenz, die durch die Kombination von reflektiertem, unverändertem Licht und reflektiertem, frequenzverändertem Licht entsteht, untersucht.

Der Blutfluss in der Mikrozirkulation wird durch die Summe der Produkte aus der jeweiligen Geschwindigkeit (v_i) und der Anzahl der Erythrozyten mit dieser Geschwindigkeit (N_i) für alle beobachteten Geschwindigkeiten (Σ_i) definiert. Dabei wird der Blutfluss in Arbitrary Units (AU) angegeben, was bedeutet, dass es sich nicht um eine standardmäßige physikalische Einheit handelt [45].

$$\text{Blutfluss} = \Sigma_i (v_i \cdot N_i)$$

2.5.4. Blutflussgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit des Blutflusses lässt sich durch den Doppler-Effekt messen. Das heißt, aus dem Verhältnis der Frequenzänderung zum projizierten Laserlicht ergibt sich die Geschwindigkeitsaufteilung der Erythrozyten. Die Einheit der Blutflussgeschwindigkeit, auch als Velocity bezeichnet, ist Arbitrary Units (AU), was bedeutet, dass sie keine standardisierte physikalische Einheit darstellt [49].

2.5.5. Datenverarbeitung und -analyse

Alle durch das O2C-Gerät erhobenen Messwerte wurden in einem Zeitraum von 10 bis 20 Sekunden sowohl grafisch als auch numerisch erfasst und gespeichert. Um eine präzise Einschätzung der durchschnittlichen lokalen Durchblutung zu gewinnen, wurde eine Mittelwertberechnung für die gesammelten Daten innerhalb eines 10-Sekunden-Zeitfensters durchgeführt. Diese neu berechneten Durchschnittswerte flossen dann in nachfolgende statistische Analysen ein.

2.6. Kent Camera KC103

Die Kent Multispektralkamera (hergestellt von Kent Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada), dargestellt in Abbildung 10, verwendet das Verfahren der Multispektralanalyse. Dieses Verfahren untersucht die verschiedenen Absorptions- und Reflexionsmerkmale von Licht, wenn es auf Objekte oder Materialien trifft. Dabei vereint die Multispektralanalyse Methoden der Spektroskopie, der bildhaften Datenerfassung und der digitalen Bildbearbeitung.



Abbildung 10: **Kent Camera KC103 von Kent Imaging Inc.**
In Anlehnung an [50]

Die Kamera wurde eingesetzt, um die Mikrozirkulation der Haut nicht-invasiv zu erfassen. Dieses Verfahren diente der Quantifizierung von Gewebesauerstoffsättigung (StO_2), Oxyhämoglobin (HbOxy), Deoxyhämoglobin (HbDeOxy) und dem gesamten Hämoglobin (TotHb) mittels Nahinfrarotstrahlung ohne direkten Kontakt zu messen. Die vom Instrument gelieferten Daten sind repräsentativ für oberflächliche Blutgefäße und damit aussagekräftig für die Sauerstoffversorgung und Durchblutung auf der Ebene der kleineren Blutgefäße wie Arteriolen, Venolen und Kapillaren.

Farbkodierte, zweidimensionale Darstellungen der Sauerstoffversorgung der untersuchten Fläche werden durch die Kamera erzeugt, und vielspektrale Sauerstoffdaten für ausgewählte Gewebebereiche werden ausgegeben. In dem Kamerakopf sind insgesamt 470 LEDs integriert, die Nahinfrarotstrahlung in vier verschiedenen Wellenlängen aussenden. Diese LEDs werden unregelmäßig in einem rechteckigen Bereich von etwa 190 mm x 115 mm verteilt [50] [51].

Die Kamera verfügt über rote Lichtindikatoren, die das Untersuchungsobjekt markieren. Vier Lichter markieren die Ecken des aufgenommenen Bilds, und zwei weitere zeigen das Zentrum und signalisieren die optimale Entfernung für die Fokussierung. Bei einer Entfernung von ungefähr 30 cm zwischen der Kamera und der zu untersuchenden Hautoberfläche konvergieren die beiden zentralen Lichtindikatoren.

Eine Eindringtiefe von etwa 3 mm für das Nahinfrarotlicht wird laut Herstellerangaben erreicht, wodurch die Gewebesauerstoffsättigung (StO_2) im subkutanen Gewebe gemessen werden kann [51]. Im Aufnahmemodus werden automatisch vier unterschiedliche Bilder bei den jeweiligen Wellenlängen durch das System erfasst. Anschließend wird ein farbkodiertes Bild der StO_2 -Werte des gescannten Gewebes in weniger als einer Sekunde generiert. Die Konzentration an Hb und HbO_2 im Gewebe werden gemessen und das Verhältnis wird automatisch berechnet. Die Berechnungsmethoden für die Sauerstoffsättigung, die vom Kamerasystem verwendet werden, können nicht durch den Benutzer konfiguriert werden.

Eine Auflösung von 750 x 480 Pixeln mit einer räumlichen Auflösung von 0,2167 mm/Pixel wird für jedes aufgenommene Bild erreicht [51]. Vor der Datenerfassung muss eine Kalibrierung mit einer weißen Spectralon®-Referenzkarte durchgeführt werden [51].

Nach der Datenerfassung können die Sauerstoffsättigungswerte in jeglichen ausgewählten Bereichen (ROI) auf dem Touchscreen-Monitor angezeigt werden. Außerdem können die gesammelten Bilder im DICOM-Format für weitere Analysen exportiert werden [50] [51].

2.6.1. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine analytische Technik, die auf den Grundlagen der Molekularspektroskopie basiert. Es nutzt die Interaktion zwischen Materie und elektromagnetischen Wellen im nahinfraroten Bereich (in der Regel zwischen 700 nm und 2500 nm Wellenlänge) für die Analyse von Proben.

In der NIRS werden Lichtstrahlen mit infraroten Wellenlängen auf die Probe gesendet. Die Moleküle in der Probe absorbieren bestimmte Wellenlängen des Lichts, abhängig von ihren

spezifischen chemischen Bindungen und Strukturen. Üblicherweise werden in biologischen Geweben die Absorptionsmerkmale von Verbindungen wie Wasser, Fetten und Proteinen sowie spezifischeren Molekülen wie Oxy-Hämoglobin und Desoxy-Hämoglobin untersucht. Das nicht absorbierte Licht wird reflektiert oder durchläuft die Probe und wird schließlich von einem Detektor erfasst [52].

Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin haben unterschiedliche Absorptionsspektren im nahinfraroten Bereich. Dadurch ist es möglich, ihre jeweiligen Konzentrationen zu bestimmen und daraus die Sauerstoffsättigung im Gewebe abzuleiten. Licht mit einer Wellenlänge von ungefähr 750 nm wird hauptsächlich von freiem Hämoglobin (Desoxy-Hämoglobin) absorbiert, während Licht mit etwa 850 nm hauptsächlich von Sauerstoff gebundenem Hämoglobin (Oxy-Hämoglobin) aufgenommen wird. Indem man die Absorption von nahem Infrarotlicht in diesen spezifischen Wellenlängenbereichen misst, kann man das Verhältnis von sauerstoffreichem zu sauerstoffreichem plus sauerstoffarmem Hämoglobin ermitteln. Gut durchblutete Gewebe zeigen einen höheren Anteil an sauerstoffreichem Hämoglobin im Vergleich zu schlecht durchbluteter Haut [52].

Spektroskopie-Systeme, die nahes Infrarotlicht verwenden, um die Sauerstoffsättigung von Hämoglobin zu bestimmen, haben den Vorteil, dass sie Gewebe tiefer untersuchen können als ihre Gegenstücke, die sichtbares Licht nutzen. Dies ist insbesondere bei einem höheren Melaningehalt in der Epidermis der Fall. Sichtbares Licht wird stark durch Melanin gedämpft, während nahes Infrarotlicht weniger beeinflusst wird. Daher haben Geräte, die sichtbares Licht verwenden, Schwierigkeiten, tiefer als die epidermale Melaninschicht bei dunklerer Haut zu messen [52].

Die Eindringtiefe des Lichts ist in der Regel auf einige Millimeter beschränkt. Daher eignet sich die Methode vor allem für die Untersuchung oberflächlicher Gewebeschichten. Ein wichtiges Merkmal der NIRS ist ihre nicht-invasive Natur; sie erfordert keinen physischen Kontakt oder die Einführung von Reagenzien in das Gewebe [51].

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Methode stark von der genauen Kalibrierung des Geräts abhängt und dass die Ergebnisse durch Faktoren wie Streuung, Lichtabsorption durch andere Gewebekomponenten und Bewegungen des Probanden beeinflusst werden können. Trotz dieser Einschränkungen bietet die NIRS eine schnelle und relative einfache Möglichkeit zur

Beurteilung von Gewebezuständen in einer Vielzahl von Anwendungen, von der Medizin bis zur Lebensmittelanalyse [51].

2.6.2. Datenverarbeitung und -analyse

Die Datenauswertung kam die Software der Kent Camera zum Einsatz. Diese Software passt sich automatisch an den Melaningehalt im Gewebe an und ermöglicht so präzisere Sauerstoff- und Durchblutungsmessungen. Die Analyse konzentrierte sich auf vier spezifische Bereiche des Fußes: den Vorderfuß, den vorderen Mittelfuß, den hinteren Mittelfuß und den Hinterfuß, wie in Abbildung 11 dargestellt. Ziel war es, eine umfassende und normierte Datenerhebung zu ermöglichen. Der Durchschnitt dieser vier Bereiche wurde berechnet. Die ermittelten Daten geben somit einen repräsentativen Überblick über den Sauerstoff- und Hämoglobinstatus des untersuchten Gewebes.

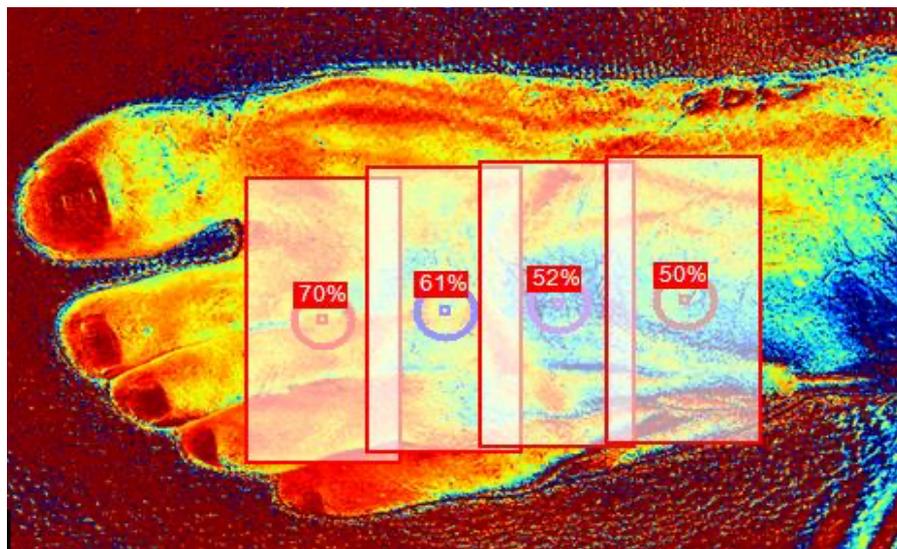


Abbildung 11: Screenshot des Monitors der Kent Camera von Kent Imaging Inc. Die Fußaufnahme ist in vier Quadranten unterteilt, um eine weitere Datenerhebung und Analyse zu ermöglichen. Hier als Beispiel dargestellt.

2.7. Statistische Auswertung

2.7.1. Mehrebenenanalyse

Mehrebenenanalysen, oft als hierarchische lineare Modelle bezeichnet, wurden entwickelt, um Datenstrukturen zu analysieren, bei denen Beobachtungen in hierarchisch oder gruppiert organisierten Einheiten vorliegen. In solchen Strukturen sind Beobachtungen auf der unteren Ebene, wie wiederholte Messungen, oft nicht unabhängig, da sie innerhalb derselben höheren Einheit, z. B. einem Probanden, gemacht werden.

In der vorliegenden Studie wurden Daten von Messungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten von unterschiedlichen Probanden stammen, zusammengeführt. Dabei wurde erkannt, dass es essenziell ist, die Abhängigkeit zwischen den wiederholten Messungen eines Probanden zu berücksichtigen. Die Mehrebenenanalyse ermöglicht es, sowohl die Varianz zwischen den Probanden als auch die Varianz der Messungen innerhalb eines Probanden zu betrachten.

Diese Analysemethode wurde gewählt, da sie eine differenzierte Untersuchung der Effekte und ihrer Variation sowohl innerhalb als auch zwischen den Probanden erlaubt. Durch die Berücksichtigung dieser Abhängigkeitsstrukturen wird die Genauigkeit der Schätzungen erhöht und das Risiko von **Typ-I-Fehlern** bei denen eine wahre Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird, reduziert.

2.7.2. Abhängige Variablen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 12 physiologische Parameter gemessen, die als abhängige Variablen in diesem Modell fungieren. Diese Parameter wurden durch die Verwendung der Kent Camera und des O2C-Geräts erfasst. Die Forschungsfrage zielte darauf ab, den Wirkmechanismus von CO₂-reichen Lösungen auf diese 12 abhängigen (s. Tabelle 3) Variablen zu untersuchen und ihre möglichen Effekte zu analysieren.

Die Parameter, die mit dem O2C-Gerät gemessen wurden, umfassen den tiefen relativen Blutfluss (Flow P1D), den oberflächlichen relativen Blutfluss (Flow P1S), die Flussgeschwindigkeit in der Tiefe (Velocity P1D) und die Flussgeschwindigkeit an der

Oberfläche (Velocity P1S). Zudem wurden die Hämoglobinkonzentration in der Tiefe (rHb P1D) und an der Oberfläche (rHb P1S) sowie die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in der Tiefe (SO₂ P1D) und an der Oberfläche (SO₂ P1S) gemessen. Die Untersuchung dieser Variablen ermöglicht es uns, die CO₂-Wirkung auf die Gewebepерfusion und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins auf unterschiedlichen Hautschichten zu beurteilen.

Die weiteren abhängigen Variablen, die mit der Kent Camera gemessen wurden, umfassen die Sauerstoffsättigung (StO₂), das oxygenierte Hämoglobin (HbOxy), das deoxygenierte Hämoglobin (HbDeOxy) und das gesamte Hämoglobin (HbTot). Diese Variablen spielen eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Gewebeoxygenierung und der Hämoglobinkonzentration im Blut. Ihre Untersuchung ermöglicht es uns, die Auswirkungen von CO₂-reichen Lösungen auf die Oxygenierung des Gewebes und die Veränderungen im Hämoglobingehalt zu verstehen.

Um die Auswirkungen der CO₂-reichen Lösungen auf jede der 12 abhängigen Variablen zu analysieren, wurde für jede Variable die gleiche statistische Mehrebenenanalyse angewendet.

O2C („oxygen-to-see), LEA Medizintechnik GmbH		Kent Camera, Kent Imaging Inc.	
Sauerstoffsättigung	Oberflächlich:	SO ₂ P1S	StO ₂
	Tief:	SO ₂ P1D	
Relatives Hämoglobin	Oberflächlich:	rHb P1S	HbOxy
	Tief:	rHb P1D	HbDeOxy
Blutfluss	Oberflächlich:	Flow P1S	HbTot
	Tief:	Flow P1D	
Blutflussgeschwindigkeit	Oberflächlich:	Velocity P1S	
	Tief:	Velocity P1D	

Tabelle 3: **Gemessene Parameter des O2C („Oxygen-To-See“) von LEA Medizintechnik GmbH, der Kent Camera von Kent Imaging Inc. und deren Abkürzungen.**

2.7.3. Varianzanalyse und Schätzung der Varianzkomponenten

Zunächst wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Ihr Hauptziel war es, die Varianzkomponenten der untersuchten Daten zu schätzen. Durch die Einbeziehung von

"Person" und "Termin" als zufällige Effekte konnte eine differenzierte Betrachtung der Datenvarianz erreicht werden.

Bezüglich der Varianz der Probanden wurde festgestellt, dass sie signifikant war und nicht ignoriert werden konnte. Dies deutet darauf hin, dass es beträchtliche individuelle Unterschiede zwischen den Probanden gibt. Diese Unterschiede können auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, wie zum Beispiel genetische Unterschiede, unterschiedliche physiologische Reaktionen oder persönliche Merkmale der Probanden. Da diese Varianz nicht vernachlässigt werden kann, ist es wichtig, sie in der Analyse zu berücksichtigen

Im Gegensatz dazu wurde beobachtet, dass die Varianz der Termine vergleichsweise gering war und eine kleine Portion der Gesamtvarianz ausmachte. In anderen Worten, die zeitliche Variation hatte einen geringeren Einfluss auf die gemessenen Parameter im Vergleich zu den individuellen Unterschieden zwischen den Probanden. Dies führte zu der Entscheidung, die Varianz der Termine für nachfolgende Analysen mit Mehrebenenanalysen zu vernachlässigen. Die beigefügten Beispielgrafiken veranschaulichen diesen geringen Varianzbefund deutlich.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Analyse war die Identifikation einer Fehlervarianz. Diese Varianz, die weder den Personen noch den Terminen zugeordnet werden konnte, könnte aus Messfehlern, zufälligen Schwankungen oder anderen nicht berücksichtigten Faktoren resultieren.

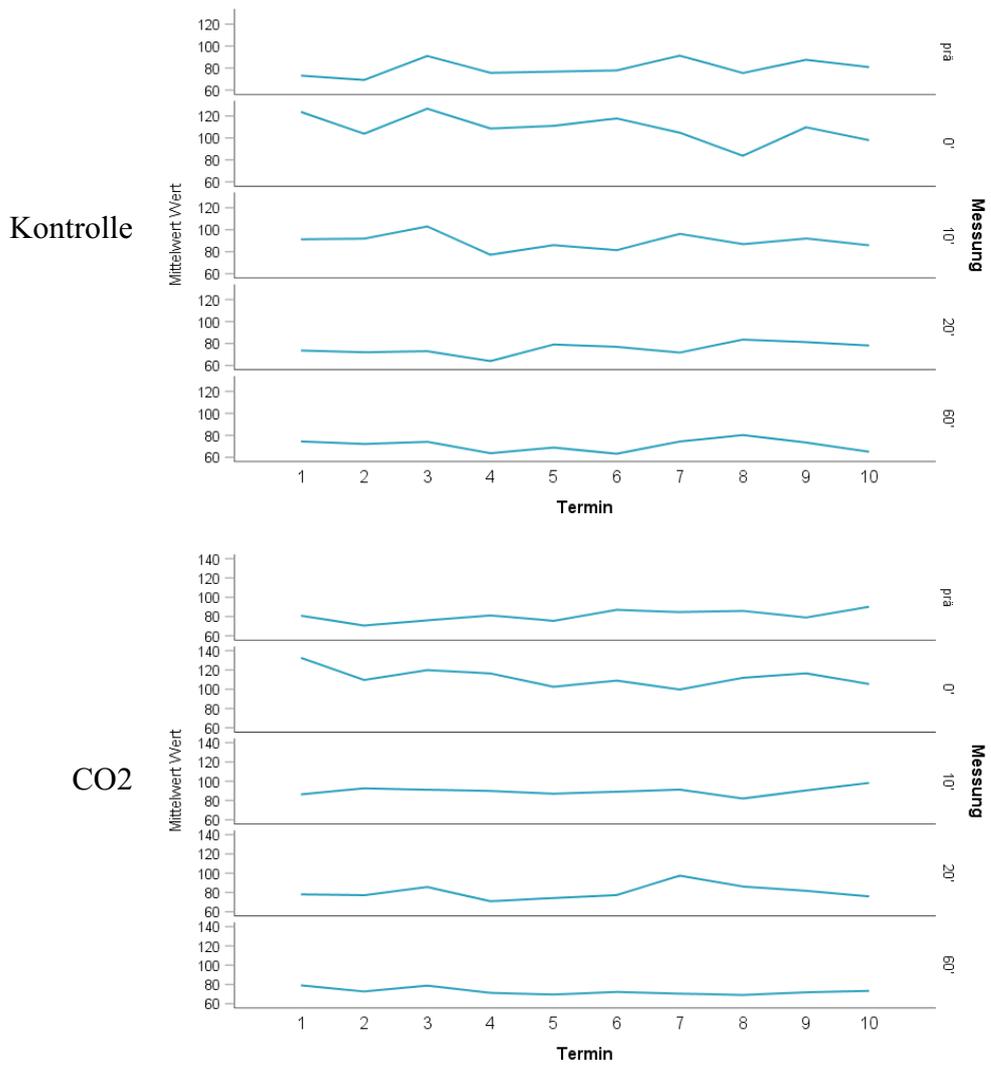


Abbildung 12: **Exemplarische Darstellung der Varianz der Messparameter „Flow P1D“ der O2C der LEA Medizintechnik GmbH zu jedem Messzeitpunkt aller Probanden über die 10 Termine.**

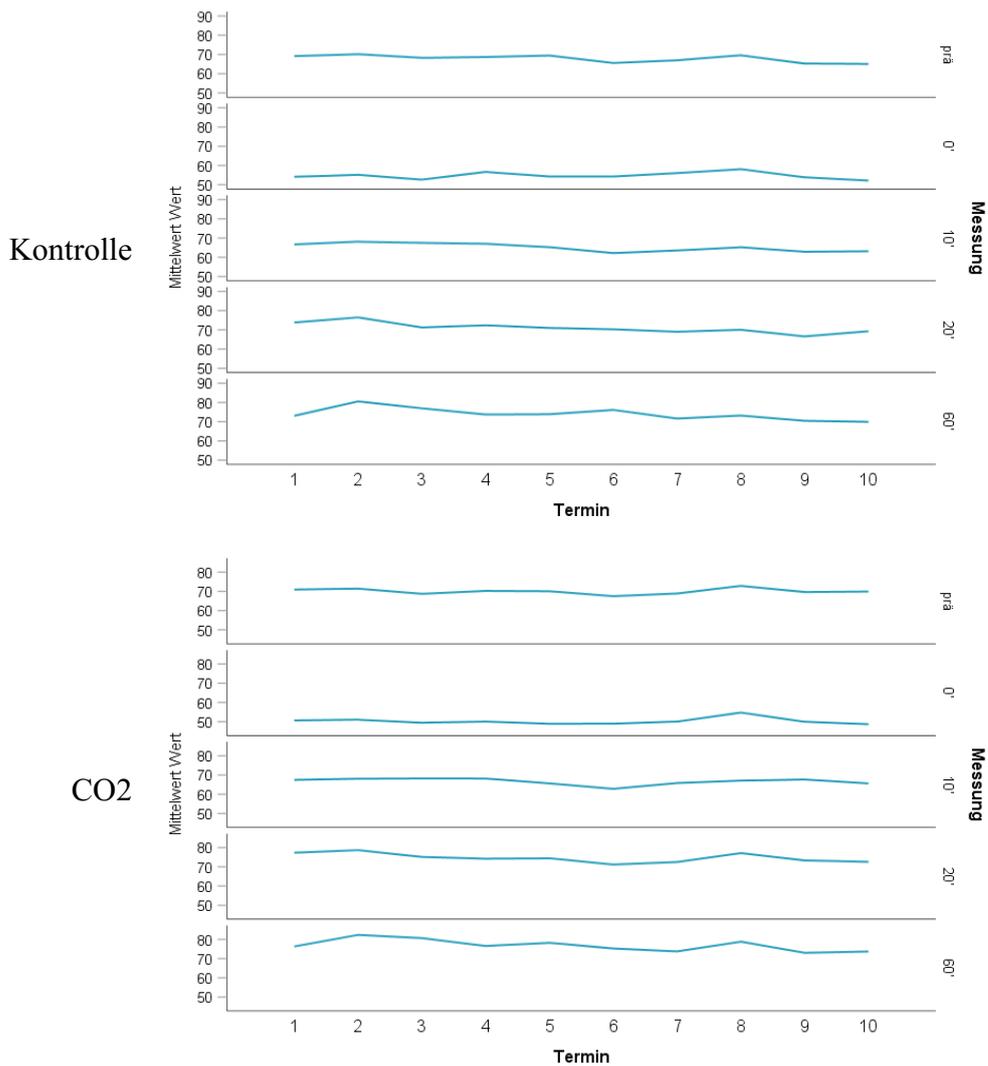


Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Varianz der Messparameter „HbDeOxy“ der Kent Camera von Kent Imaging Inc. zu jedem Messzeitpunkt aller Probanden über die 10 Termine.

3. Ergebnisse

3.1. O2C

Wie zuvor erläutert, wurden die Messungen mit dem O2C-Gerät für jeden der vier Parameter in zwei unterschiedlichen Tiefen durchgeführt. In unseren Daten sind diese als "S" für oberflächliche Haut (1 bis 2 mm) und "D" für tiefere Hautschichten (6 bis 8 mm) gekennzeichnet.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Bedeutung der Messparameter nicht nur aus ihrer isolierten Betrachtung hervorgeht, sondern auch aus dem Kontext ihrer Interaktionen, ihres Zusammenspiels und ihrer spezifischen Tiefen. Aus diesem Grund werden in diesem Abschnitt die Einzelheiten dieser Parameter behandelt und ihre statistische Auswertung, einschließlich der Unterscheidung zwischen oberflächlichen und tiefen Messungen, in den Mittelpunkt gestellt.

3.1.1. Sauerstoffsättigung (SO₂)

Ein zentraler Parameter in dieser Studie ist die Sauerstoffsättigung, welche mittels O2C sowohl in der oberflächlichen als auch in der tieferen Schicht gemessen wurde.

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde der Fokus auf die Erfassung und Darstellung deskriptiver Parameter gelegt. Hierbei wurden sämtliche Daten – einschließlich der Ergebnisse aller Probanden, Termine und Messungen – konsolidiert und zusammengefasst. Dieser Schritt wurde durchgeführt, um einen allumfassenden Überblick über den gesamten Datensatz zu gewinnen und somit die Basis für tiefere Analysen zu legen.

Die Resultate dieser deskriptiven statistischen Auswertung werden in den nachfolgenden Tabellen und Grafiken präsentiert.

Wert	Gültig	2000
N	Fehlend	0
Mittelwert		48.79
Median		48.09
SD		16.23
Minimum		3.66
Maximum		94.41

Tabelle 4: Deskriptive Analyse „SO₂ P1S“

Wert	Gültig	2000
N	Fehlend	0
Mittelwert		61.82
Median		63.39
SD		14.28
Minimum		9.68
Maximum		89.36

Tabelle 5: Deskriptive Analyse „SO₂ P1D“

Multiebenenmodelle wurden eingesetzt, um die Daten auszuwerten und die signifikante Korrelation der Parameter zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe zu bestimmen. Beim Parameter „SO₂ P1S“ wurde ein p-Wert von < 0,01 festgestellt, der auf eine statistisch signifikante Korrelation hinweist. Für den Parameter „SO₂ P1D“ wurde ebenfalls ein p-Wert von < 0,01 ermittelt, was eine statistisch signifikante Korrelation bestätigt.

Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz
						Untergrenze Obergrenze
CO2	Kontrolle	-2.477 [*]	.415	865.359	.000	-3.292 -1.662

Tabelle 6: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „SO₂ P1S“

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz
						Untergrenze Obergrenze
CO2	Kontrolle	-1.187 [*]	.283	1103.240	.000	-1.741 -.632

Tabelle 7: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „SO₂ P1D“

Im Rahmen unserer Untersuchung haben wir die Korrelation zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe im Zusammenhang mit den jeweiligen Messzeitpunkten analysiert. Um eine ganzheitliche Auswertung zu gewährleisten, wurden die Messdaten aller Termine zusammengeführt. Unsere Ergebnisse zeigten statistisch signifikante Unterschiede bei allen Messzeitpunkten für den Parameter SO₂ P1S. Beim Parameter SO₂ P1D hingegen wurde eine statistische Signifikanz lediglich bei der Prämessung und der Messung nach 60 Minuten festgestellt. Die entsprechenden p-Werte können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden, während die zugehörigen Grafiken zur Veranschaulichung dienen.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
Prä	CO2	Kontrolle	-5.427*	1.019	1488.972	.000	-7.427	-3.428
0'	CO2	Kontrolle	2.493*	1.020	1500.630	.015	.492	4.495
10'	CO2	Kontrolle	-2.752*	1.020	1500.706	.007	-4.753	-.750
20'	CO2	Kontrolle	-2.621*	1.020	1500.630	.010	-4.622	-.620
60'	CO2	Kontrolle	-4.079*	1.019	1488.972	.000	-6.079	-2.080

Tabelle 8: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO₂ P1S“**

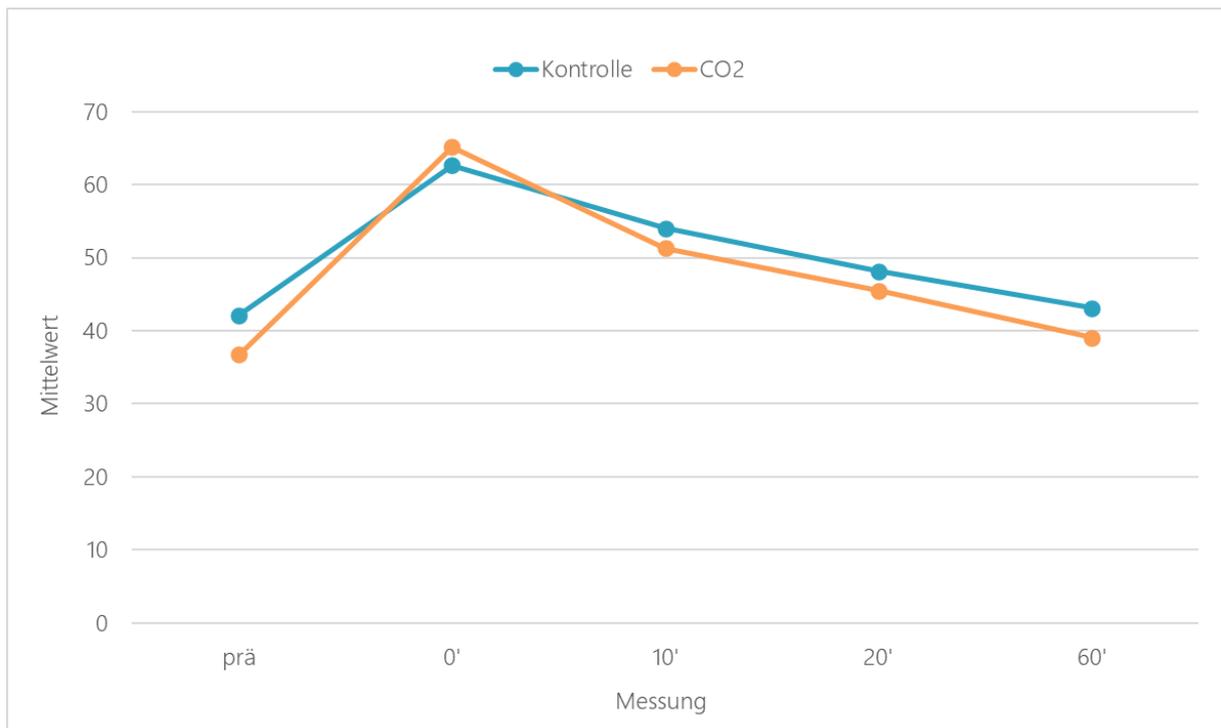


Abbildung 14: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO₂ P1S“**

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-3.432*	.752	1641.982	.000	-4.906	-1.958
0'	CO2	Kontrolle	1.186	.753	1651.626	.116	-.292	2.663
10'	CO2	Kontrolle	-.189	.753	1653.028	.802	-1.667	1.289
20'	CO2	Kontrolle	-.850	.753	1651.626	.260	-2.327	.628
60'	CO2	Kontrolle	-2.647*	.752	1641.982	.000	-4.122	-1.173

Tabelle 9: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO₂ P1D“**

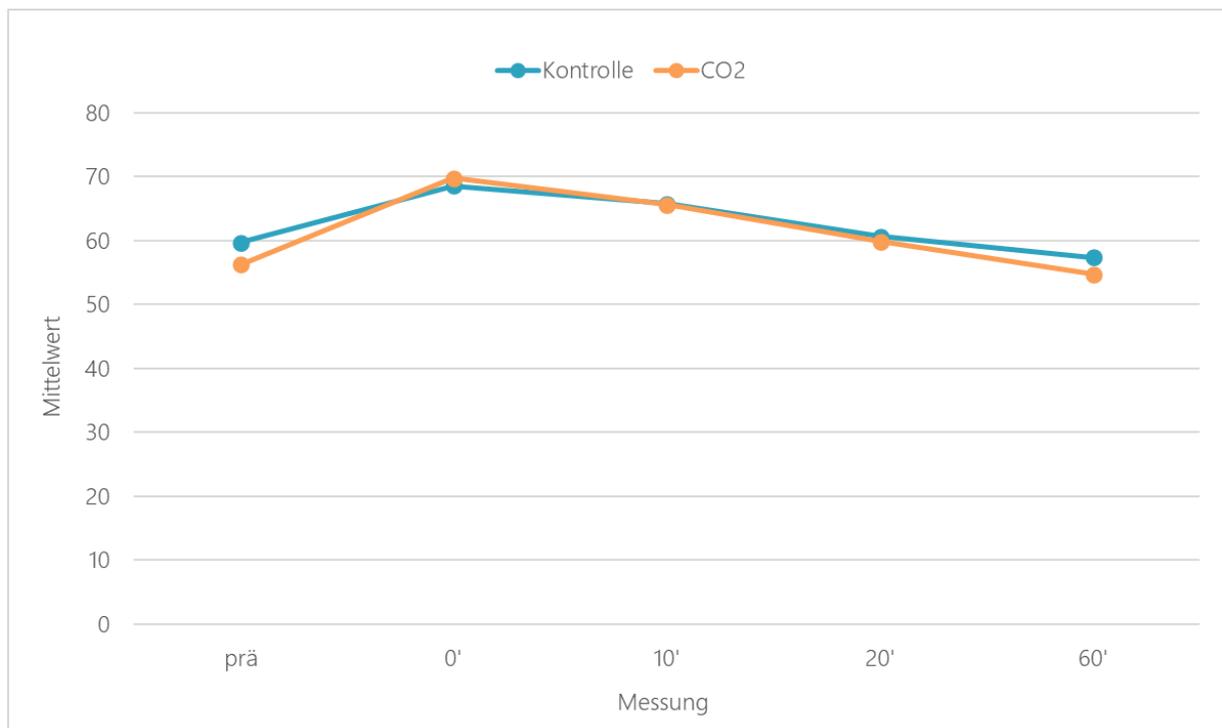


Abbildung 15: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO₂ P1D“**

3.1.2. Relativer Hämoglobinwert (rHb)

Ein weiterer in dieser Studie berücksichtigter Parameter ist der relative Hämoglobinwert (rHb), welcher mittels des O2C-Geräts sowohl in der oberflächlichen als auch in der tieferen Schicht gemessen wurde.

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde der Schwerpunkt auf die Darstellung deskriptiver Maßnahmen gelegt.

Die Ergebnisse dieser Analyse werden in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Wert		
N	Gültig	2000
	Fehlend	0
Mittelwert		64.43
Median		64.21
SD		11.95
Minimum		34.97
Maximum		105.89

Tabelle 10: Deskriptive Analyse „rHb P1S“

Wert		
N	Gültig	1999
	Fehlend	1
Mittelwert		54.88
Median		54.51
SD		12.85
Minimum		23.95
Maximum		94.2

Tabelle 11: Deskriptive Analyse „rHb P1D“

Für die Analyse des relativen Hämoglobinwertes wurden ebenfalls Multiebenenmodelle verwendet. Bei dem Parameter „rHb P1S“ wurde ein p-Wert von $< 0,01$ ermittelt, der auf eine statistisch signifikante Korrelation hinweist. Bei dem Parameter „rHb P1D“ wurde ebenfalls ein p-Wert von $< 0,01$ festgestellt. Diese Befunde werden in den folgenden Tabellen präsentiert.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	1.412 [*]	.381	777.496	.000	.665	2.159

Tabelle 12: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „rHb P1S“

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-2.048 [*]	.454	765.258	.000	-2.939	-1.156

Tabelle 13: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „rHb P1D“

In der Studie wurde die Beziehung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe hinsichtlich des relativen Hämoglobinwertes an verschiedenen Messzeitpunkten analysiert. Dabei wurden alle festgelegten Messpunkte berücksichtigt. Es zeigte sich, dass für den Parameter rHb P1S an allen Messzeitpunkten – mit Ausnahme der Prämessung und der Messung nach 60 Minuten – statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Beim Parameter rHb P1D wurden lediglich bei der Messung unmittelbar nach der Behandlung und der Messung nach 10 Minuten statistische Signifikanzen festgestellt. Die genauen p-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zu finden, während die zugehörigen Diagramme zur weiteren Veranschaulichung dienen.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	.905	.901	1421.493	.315	-.862	2.673
0'	CO2	Kontrolle	1.942 [*]	.901	1429.767	.031	.174	3.710
10'	CO2	Kontrolle	1.791 [*]	.901	1429.773	.047	.023	3.559
20'	CO2	Kontrolle	2.392 [*]	.901	1429.767	.008	.624	4.160
60'	CO2	Kontrolle	.030	.901	1421.493	.974	-1.738	1.797

Tabelle 14: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1S“**

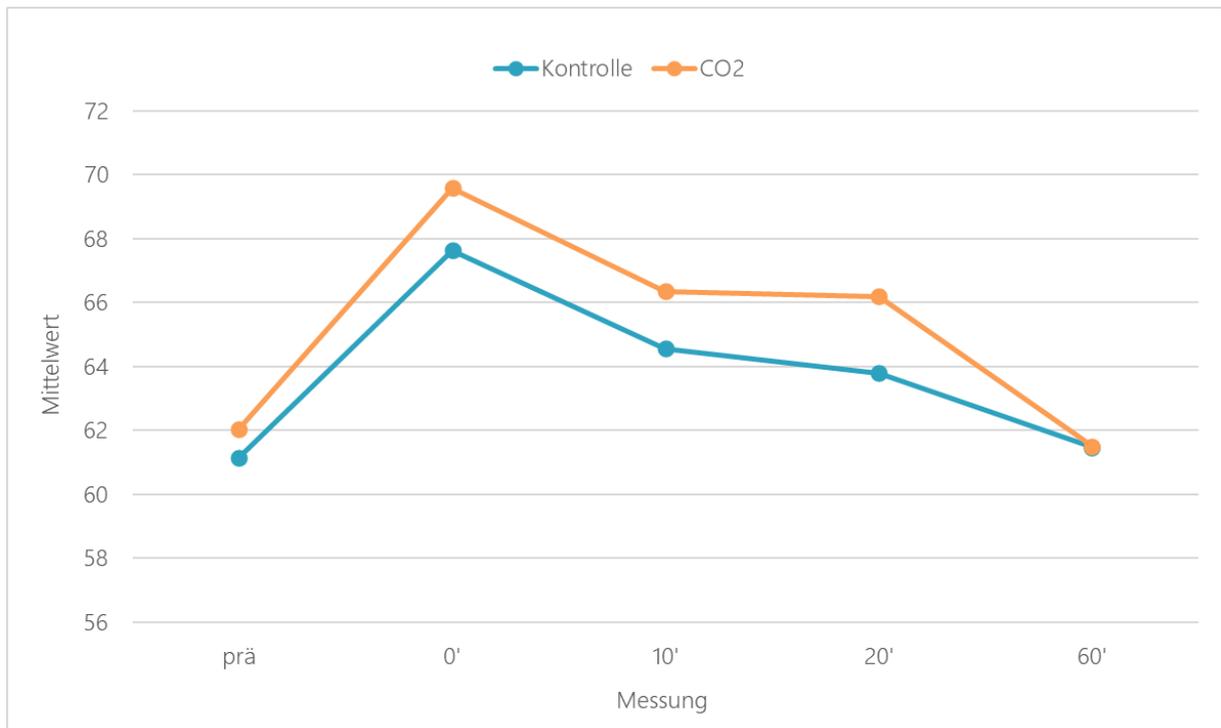


Abbildung 16: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1S“**

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-1.669	1.068	1410.726	.118	-3.764	.426
0'	CO2	Kontrolle	-2.800*	1.070	1419.933	.009	-4.899	-.702
10'	CO2	Kontrolle	-2.642*	1.068	1418.254	.014	-4.738	-.547
20'	CO2	Kontrolle	-1.050	1.068	1418.250	.326	-3.145	1.046
60'	CO2	Kontrolle	-2.076	1.068	1410.726	.052	-4.172	.019

Tabelle 15: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1D“

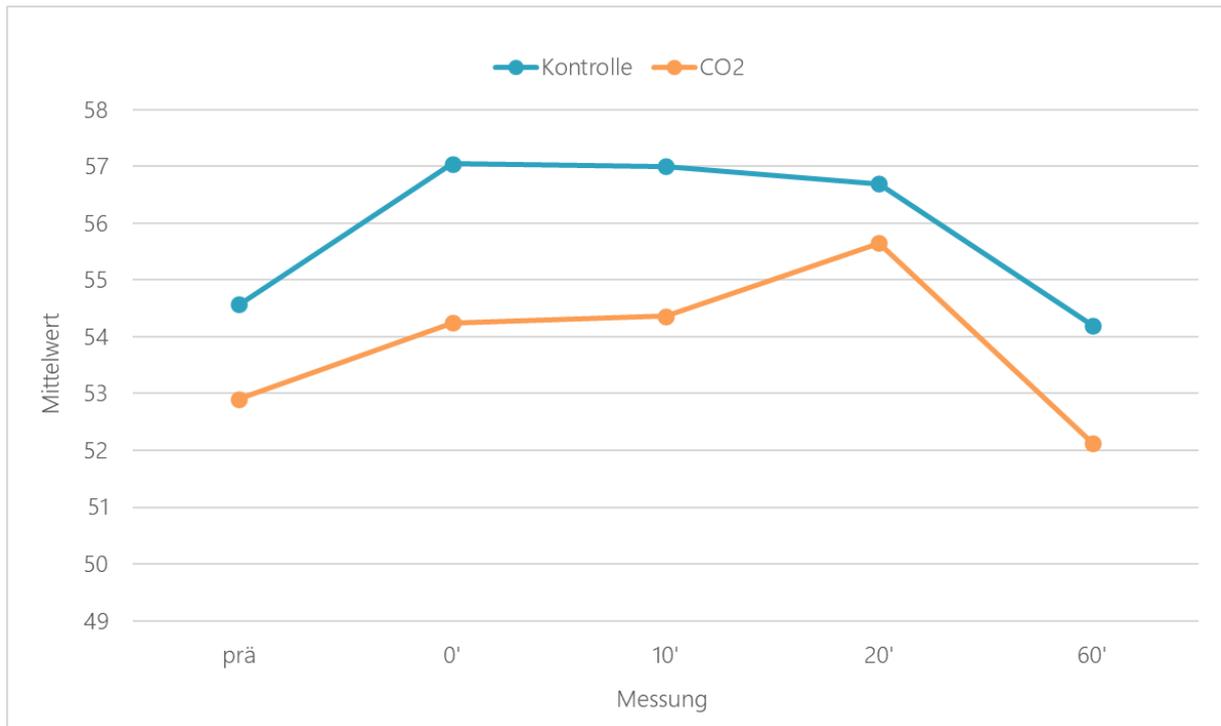


Abbildung 17: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1D“

3.1.3. Blutfluss (Flow)

In dieser Analyse wurde der Blutfluss (Flow) als Schlüsselparameter erfasst, wobei verschiedene Messzeitpunkte zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe betrachtet wurden. Aus der deskriptiven Statistik konnten Erkenntnisse über die allgemeine Tendenz und Verteilung des Blutflusses gewonnen werden. Eine detaillierte Darstellung wird in den nachfolgenden Tabellen und Grafiken geboten.

Wert		
N	Gültig	2000
	Fehlend	0
Mittelwert		25.73
Median		21.41
SD		17.36
Minimum		2.36
Maximum		165.09

Tabelle 16: Deskriptive Analyse „Flow P1S“

Wert		
N	Gültig	1999
	Fehlend	1
Mittelwert		86.04
Median		78.42
SD		40
Minimum		13.68
Maximum		281.51

Tabelle 17: Deskriptive Analyse „Flow P1D“

Für den Blutfluss (Flow) kamen ebenso Multiebenenmodelle zum Einsatz. Bei der Auswertung des Parameters „Flow P1S“ ergab sich ein p-Wert von 0,03, was auf eine statistische Signifikanz schließen lässt. Beim Parameter „Flow P1D“ wurde ein vergleichbar signifikanter p-Wert von 0,03 festgehalten. Die detaillierten Ergebnisse dazu sind in den kommenden Tabellen abgebildet.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig. ^c	95% Konfidenzintervall für Differenz ^c	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-1.232 [*]	.548	859.299	.025	-2.307	-.156

Tabelle 18: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Flow P1S“

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	2.451 [*]	1.147	918.793	.033	.200	4.703

Tabelle 19: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Flow P1D“

In der weiteren Analyse zwischen der Behandlungsebene und den Messungen stellte man fest, dass für den Parameter „Flow P1S“ lediglich in der Messung nach 10 Minuten statistisch

signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen. Für den tieferen Parametern „Flow PID“ waren alle Vergleiche statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Vergleiche, einschließlich der genauen p-Werte, werden in den anschließenden Tabellen präsentiert. Eine klare visuelle Darstellung der Unterschiede und Trends wird durch die zugehörigen Diagramme geboten.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-1.994	1.340	1484.544	.137	-4.622	.634
0'	CO2	Kontrolle	-1.455	1.341	1495.885	.278	-4.085	1.175
10'	CO2	Kontrolle	-2.901*	1.341	1495.945	.031	-5.531	-.271
20'	CO2	Kontrolle	.355	1.341	1495.885	.791	-2.275	2.985
60'	CO2	Kontrolle	-.163	1.340	1484.544	.903	-2.792	2.465

Tabelle 20: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow PIS“**

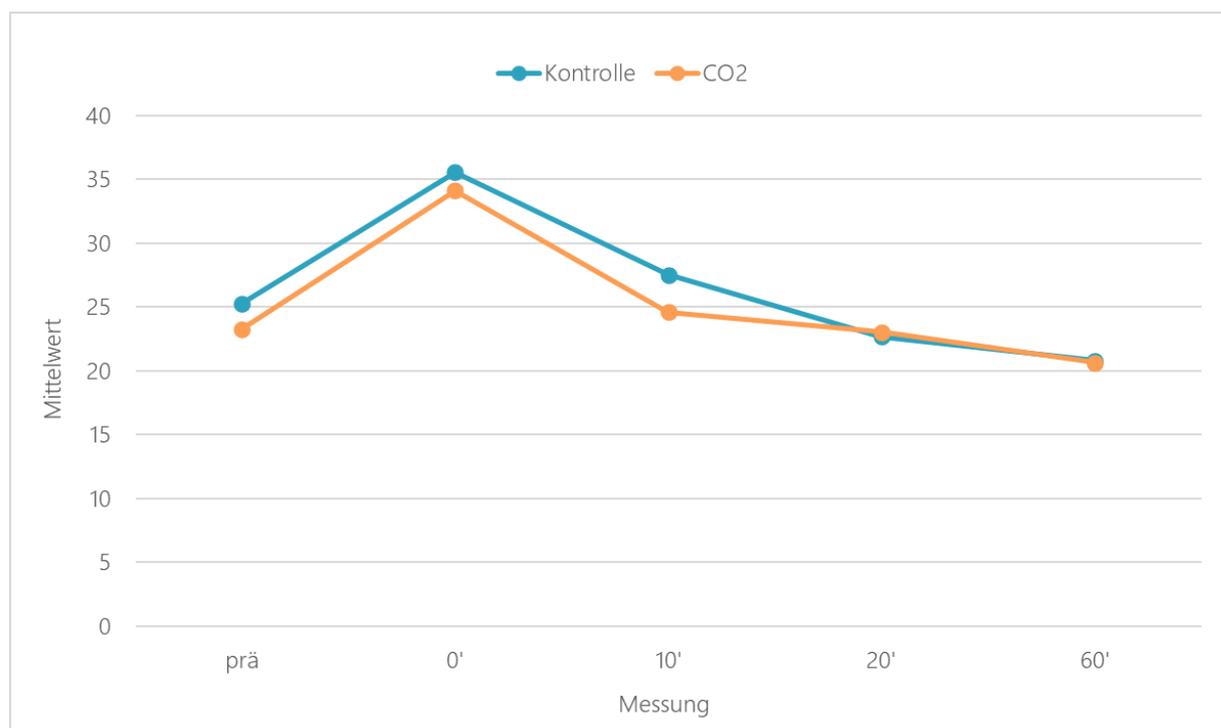


Abbildung 18: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow PIS“**

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	1.132	2.867	1526.199	.693	-4.491	6.754
0'	CO2	Kontrolle	3.713	2.874	1539.429	.197	-1.925	9.350
10'	CO2	Kontrolle	.591	2.870	1538.837	.837	-5.038	6.220
20'	CO2	Kontrolle	5.100	2.870	1538.650	.076	-.529	10.729
60'	CO2	Kontrolle	1.720	2.867	1526.199	.548	-3.902	7.343

Tabelle 21: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow PID“**

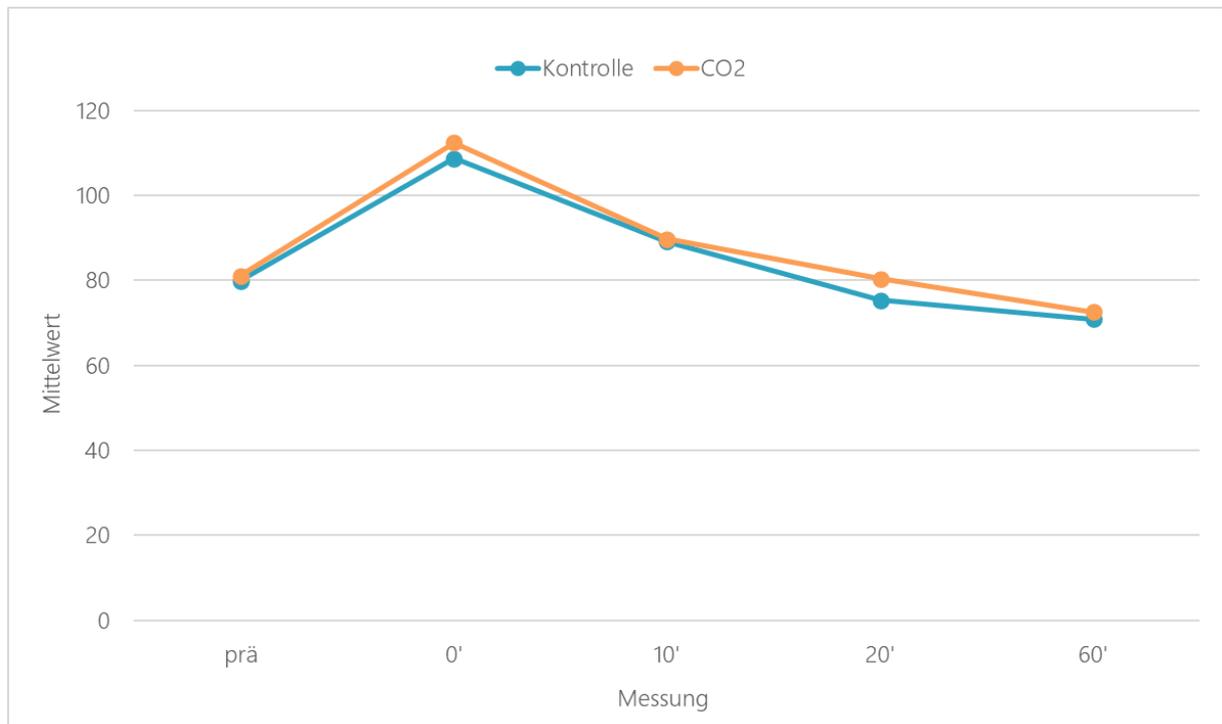


Abbildung 19: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow PID“**

3.1.4. Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Der letzte Parameter des O2C ist die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity). In der vorliegenden Analyse wurde diese als zentrales Element identifiziert, und es wurden diverse Messzeitpunkte in Bezug auf Behandlungs- und Kontrollgruppe betrachtet. Die Analyse aller vorgegebenen Messpunkte wurde durchgeführt.

Durch die deskriptive Statistik wurden Einblicke in die generelle Ausrichtung und Verteilung der Blutflussgeschwindigkeit erhalten. Die detaillierten Informationen dazu werden in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargelegt.

Wert	2000	
N	Gültig	2000
	Fehlend	0
Mittelwert	12.4	
Median	11.54	
SD	3.47	
Minimum	5.81	
Maximum	45.99	

Tabelle 22: Deskriptive Analyse „Velocity P1S“

Wert	1999	
N	Gültig	1999
	Fehlend	1
Mittelwert	17.96	
Median	16.49	
SD	6.16	
Minimum	8.79	
Maximum	56.29	

Tabelle 23: Deskriptive Analyse „Velocity P1D“

Für die Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeit kamen Multiebenenmodelle zum Einsatz. Bei der Betrachtung des Parameters „Velocity P1S“ wurde ein p-Wert von 0,38 und für „Velocity P1D“ ein p-Wert von 0,27 ermittelt, beide weisen keine signifikante statistische Bedeutung auf. Die genauen Befunde dazu werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-.102	.116	839.630	.383	-.330	.127

Tabelle 24: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Velocity P1S“

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig. ^b	95% Konfidenzintervall für Differenz ^b	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	.200	.181	914.778	.270	-.156	.556

Tabelle 25: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Velocity P1D“

In der vertiefenden Analyse zwischen Behandlungsebene und Messungen wurde festgestellt, dass die Ergebnisse der Vergleiche für beide Parameter nicht signifikant waren.

Die Resultate dieser Analysen, inklusive der spezifischen p-Werte, sind in den nachfolgenden Tabellen ersichtlich. Für eine visuelle Darstellung der Messungen dienen die begleitenden Diagramme.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-.365	.283	1469.878	.197	-.920	.189
0'	CO2	Kontrolle	-.082	.283	1480.662	.771	-.637	.473
10'	CO2	Kontrolle	-.355	.283	1480.701	.210	-.910	.200
20'	CO2	Kontrolle	.287	.283	1480.662	.310	-.268	.842
60'	CO2	Kontrolle	.006	.283	1469.878	.982	-.548	.561

Tabelle 26: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1S“**

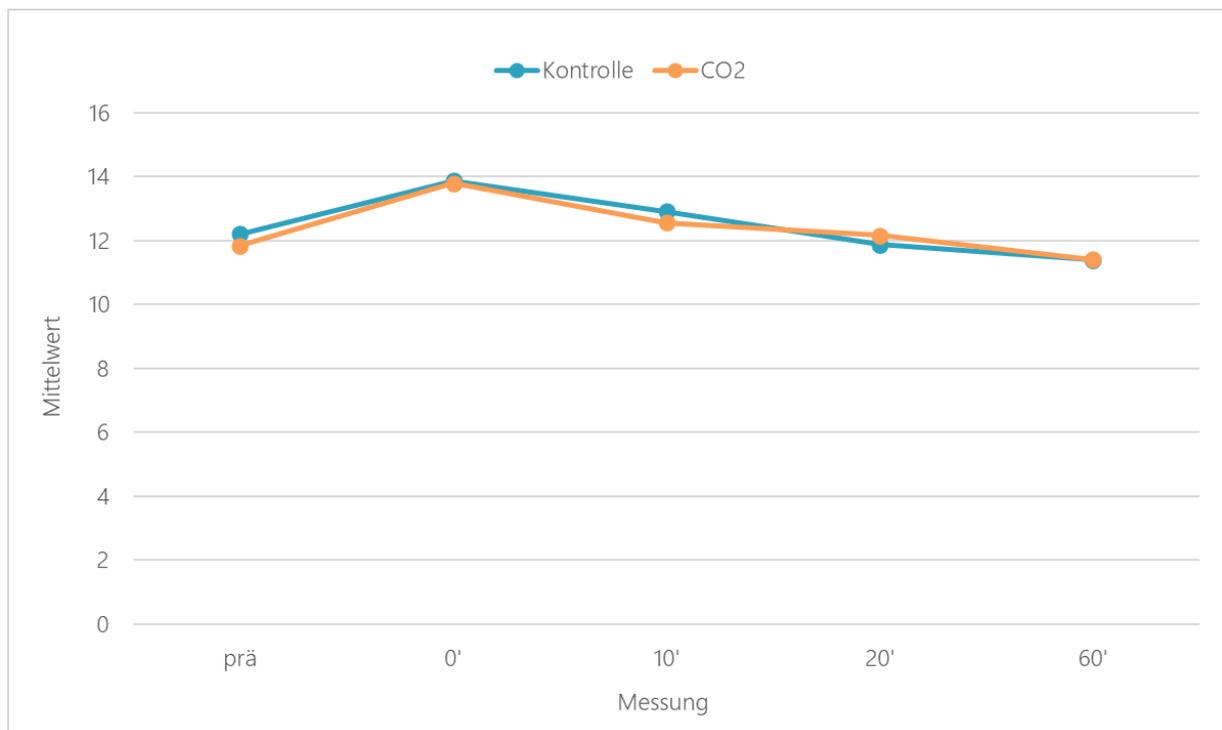


Abbildung 20: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1S“**

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	.114	.454	1523.259	.801	-.776	1.005
0'	CO2	Kontrolle	.255	.455	1536.656	.576	-.638	1.148
10'	CO2	Kontrolle	-.124	.455	1536.108	.785	-1.016	.768
20'	CO2	Kontrolle	.615	.455	1535.900	.176	-.277	1.507
60'	CO2	Kontrolle	.140	.454	1523.259	.758	-.751	1.031

Tabelle 27: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1D“**

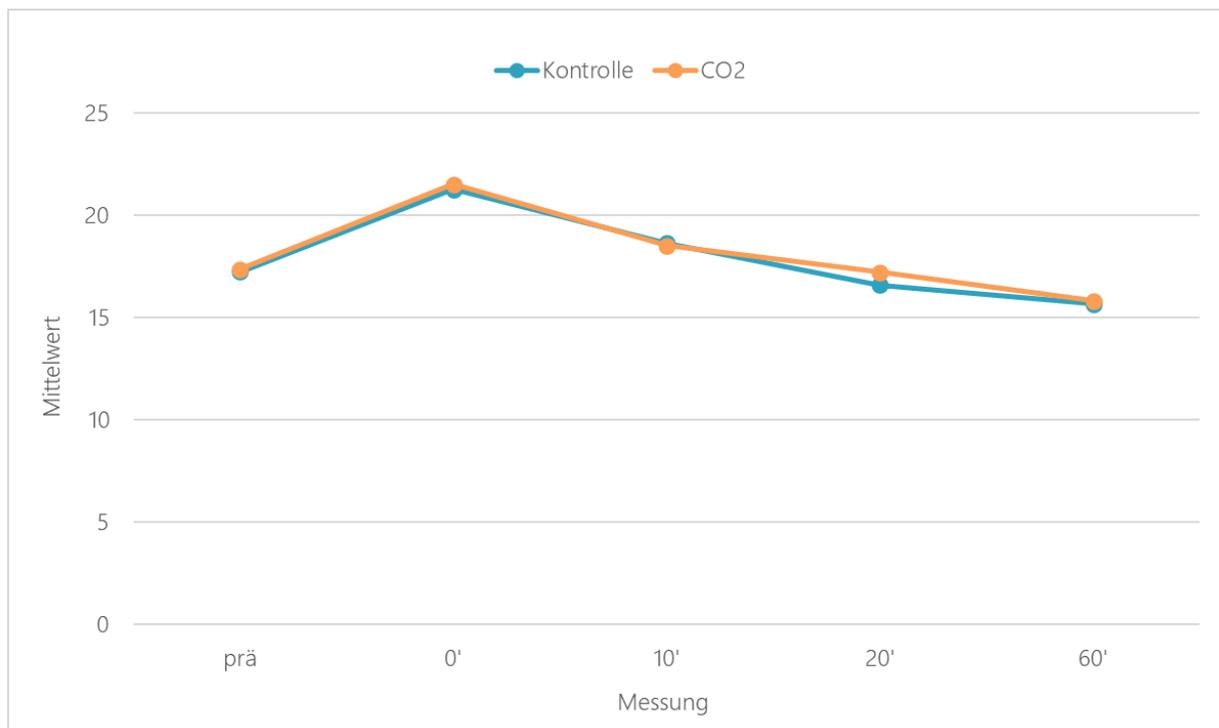


Abbildung 21: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1D“**

3.2. Kent Camera

In diesem Abschnitt wird eine detaillierte Analyse der vier wesentlichen Parameter durchgeführt, die von der Kent Camera bei Kent Imaging Inc. erfasst werden. Es handelt sich dabei um die Sauerstoffsättigung (StO₂), das oxygenierte Hämoglobin (HbOxy), das deoxygenierte Hämoglobin (HbDeOxy) und das gesamte Hämoglobin (HbTot). Zur Gewährleistung einer konsistenten und vergleichbaren Analyse wird dieselbe statistische Methode angewendet, die bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde. Dadurch wird ermöglicht, die Ergebnisse der verschiedenen Parameter effizient zu vergleichen und fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen.

3.2.1. Sauerstoffsättigung (StO₂)

Im ersten Schritt der Datenanalyse des Parameters „Sauerstoffsättigung“ lag der Schwerpunkt auf deskriptiven Statistiken. Alle Datenpunkte, einschließlich der Ergebnisse von verschiedenen Probanden und Messzeiten, wurden zusammengeführt und summarisch dargestellt.

N	Gültig	1974
	Fehlend	26
Mittelwert		43.48
Median		44.99
SD		17.78
Minimum		.72
Maximum		85.84

Tabelle 28: **Deskriptive Analyse „StO₂“**

Darüber hinaus wurden Multiebenenmodelle eingesetzt, um die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Für den Parameter „StO₂“ ergab sich ein p-Wert von < 0,01, der auf eine statistische Signifikanz der Korrelation hinweist.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-1.276*	.236	1228.750	.000	-1.738	-.813

Tabelle 29: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „StO₂“**

In der weiterführenden Analyse zwischen Behandlungsebene und den einzelnen Messzeitpunkten wurden in allen Messungen statistisch signifikante Ergebnisse erzielt, mit Ausnahme der Messung nach 10 Minuten. Diese Ergebnisse können in den folgenden Tabellen eingesehen werden. Begleitende Grafiken unterstützen die visuelle Verdeutlichung der identifizierten Unterschiede und Trends.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-3.282*	.648	1681.547	.000	-4.552	-2.012
0'	CO2	Kontrolle	2.805*	.650	1685.257	.000	1.531	4.079
10'	CO2	Kontrolle	-.712	.652	1687.134	.275	-1.990	.566
20'	CO2	Kontrolle	-2.161*	.652	1684.522	.001	-3.439	-.883
60'	CO2	Kontrolle	-3.028*	.650	1680.818	.000	-4.302	-1.754

Tabelle 30: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „StO₂“**

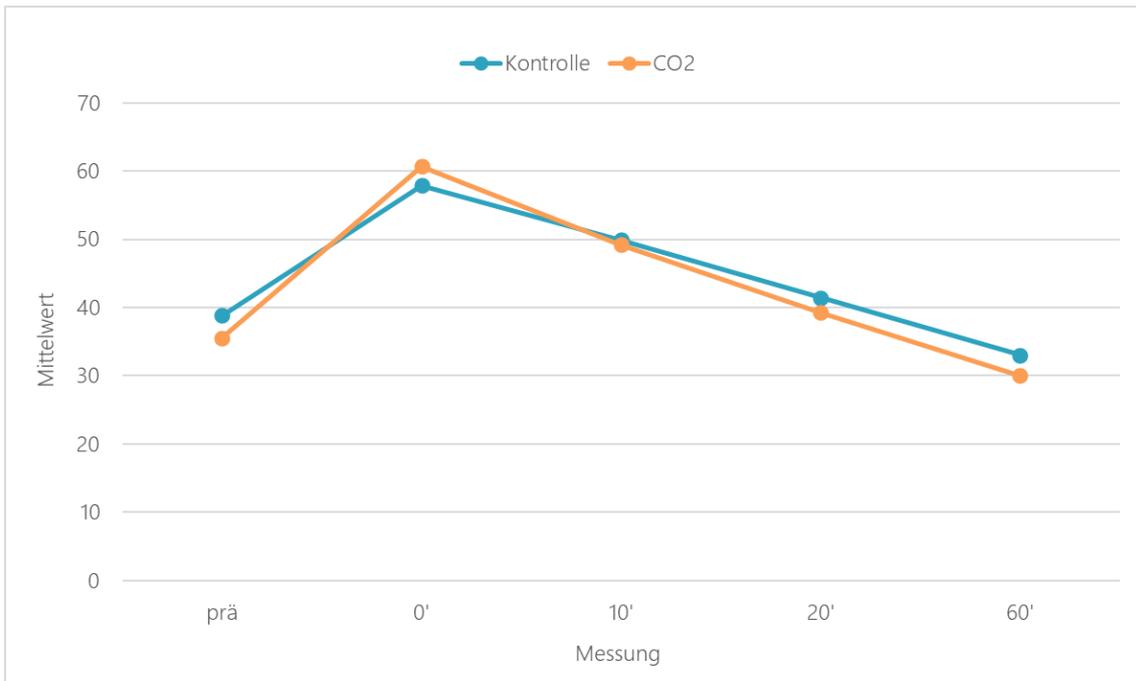


Abbildung 22: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „StO₂“**

3.2.2. Oxygeniertes Hämoglobin (HbOxy)

In der initialen Auswertung für „Oxygenierte Hämoglobin (HbOxy)“ lag der Fokus auf einer kurzen statistischen Zusammenfassung.

N	Gültig	1973
	Fehlend	27
Mittelwert		80.19
Median		80.52
SD		35.36
Minimum		1.58
Maximum		188.87

Tabelle 31: Deskriptive Analyse „HbOxy“

Weiterhin kamen Multiebenenanalysen zum Einsatz, die die Behandlungs- mit der Kontrollgruppe abglichen. Der ermittelte p-Wert für HbOxy war unter 0,01 und deutet auf eine bedeutsame Korrelation hin.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig. ^c	95% Konfidenzintervall für Differenz ^c	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-2.559 [*]	.489	1227.458	.000	-3.519	-1.600

Tabelle 32: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbOxy“

Die vertiefte Analyse zeigt in fast allen Zeitpunkten statistische Signifikanz, außer bei der 10-Minuten-Messung. Zusätzliche Details können in den angefügten Tabellen und Grafiken gefunden werden.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-5.242 [*]	1.343	1680.224	.000	-7.875	-2.608
0'	CO2	Kontrolle	2.907 [*]	1.347	1683.994	.031	.265	5.549
10'	CO2	Kontrolle	-1.447	1.351	1685.867	.284	-4.098	1.203
20'	CO2	Kontrolle	-3.372 [*]	1.353	1682.861	.013	-6.026	-.718
60'	CO2	Kontrolle	-5.644 [*]	1.347	1679.500	.000	-8.286	-3.002

Tabelle 33: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbOxy“

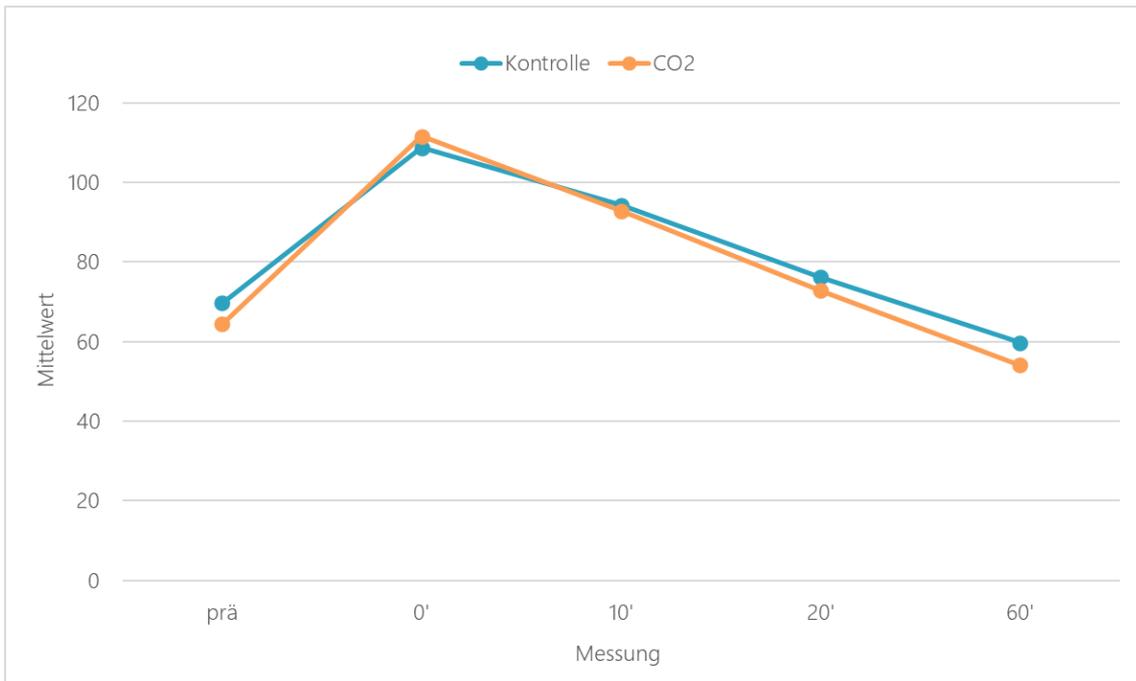


Abbildung 23: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbOxy“**

3.2.3. Desoxygeniertes Hämoglobin (HbDeOxy)

In der Erstanalyse des Parameters „desoxygeniertes Hämoglobin (HbDeOxy)“ beschränkten wir uns auf Kernstatistiken, um einen Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen zu schaffen.

N	Gültig	1973
	Fehlend	27
Mittelwert		67.10
Median		66.99
SD		15.91
Minimum		17.24
Maximum		113.61

Tabelle 34: Deskriptive Analyse „HbDeOxy“

Anschließend verwendeten wir Multiebenenmodelle zur Bewertung von Differenzen zwischen den Behandlungs- und Kontrollgruppen. Ein p-Wert kleiner als 0,01 für HbDeOxy weist auf eine hochsignifikante statistische Beziehung hin.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	1.188 [*]	.237	1212.805	.000	.724	1.653

Tabelle 35: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbDeOxy“

In der tiefergehenden Untersuchung zwischen der Behandlung und den einzelnen Messzeitpunkten ergaben alle Analysen statistisch signifikante Ergebnisse, ohne Ausnahmen. Die detaillierten Resultate können in den angefügten Tabellen und Visualisierungen nachvollzogen werden.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	2.303 [*]	.648	1675.184	.000	1.033	3.574
0'	CO2	Kontrolle	-4.460 [*]	.650	1679.938	.000	-5.735	-3.186
10'	CO2	Kontrolle	1.539 [*]	.652	1681.749	.018	.260	2.817
20'	CO2	Kontrolle	3.610 [*]	.653	1678.887	.000	2.330	4.891
60'	CO2	Kontrolle	2.951 [*]	.650	1674.522	.000	1.676	4.225

Tabelle 36: Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbDeOxy“

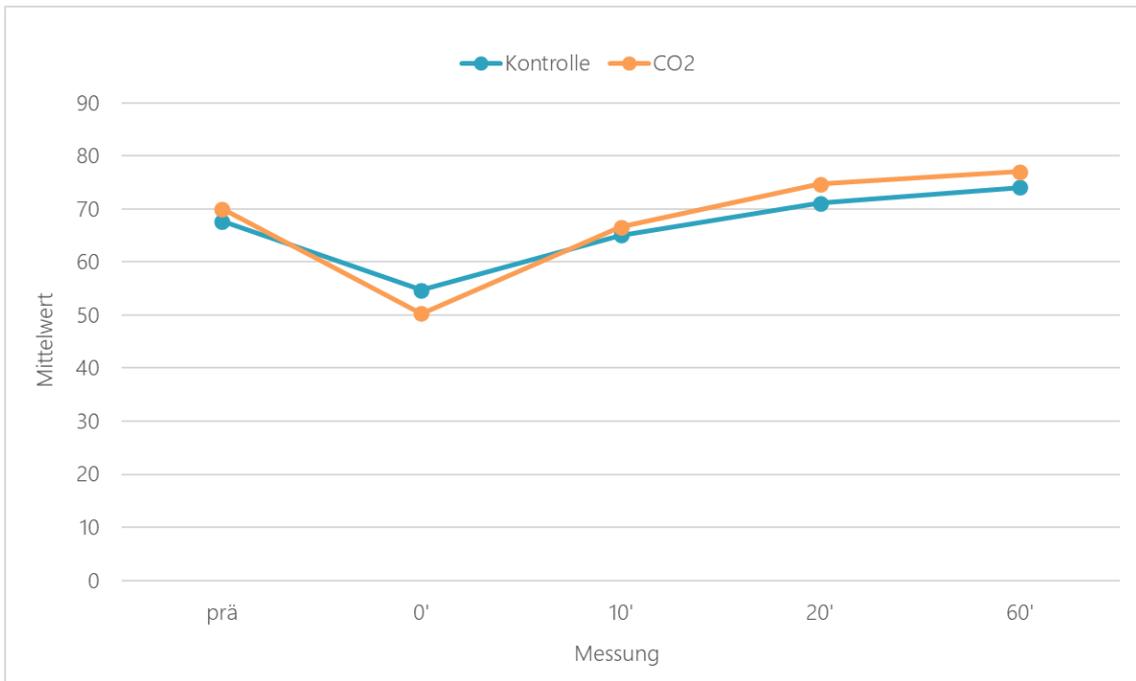


Abbildung 24: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbDeOxy“**

3.2.4. Gesamtes Hämoglobin (HbTot)

Bei der Erstausswertung von „Gesamte Hämoglobin (HbTot)“ erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse.

N	Gültig	1951
	Fehlend	49
Mittelwert		147.21
Median		147.65
SD		27.24
Minimum		71.97
Maximum		242.84

Tabelle 37: **Deskriptive Analyse „HbTot“**

In der nächsten Phase kamen Multiebenenmodelle zum Einsatz, um die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Der ermittelte p-Wert für HbTot lag unter 0,01, was auf eine statistische Relevanz der Beziehung hindeutet.

(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig. ^c	95% Konfidenzintervall für Differenz ^c	
						Untergrenze	Obergrenze
CO2	Kontrolle	-1.585*	.457	1173.258	.001	-2.482	-.689

Tabelle 38: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbTot“**

Bei der detaillierten Analyse der Verbindung zwischen Behandlung und den verschiedenen Messzeitpunkten zeigte sich, dass die Ergebnisse für die Messung unmittelbar nach der Behandlung, die Messung nach 10 Minuten und die Messung nach 20 Minuten statistisch nicht signifikant waren. Für weitere Details kann auf die beigegeführten Tabellen und Abbildungen verwiesen werden.

Messung	(I) Treatment	(J) Treatment	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Sig.	95% Konfidenzintervall für Differenz	
							Untergrenze	Obergrenze
prä	CO2	Kontrolle	-3.236*	1.233	1637.019	.009	-5.655	-.817
0'	CO2	Kontrolle	-1.805	1.243	1641.989	.146	-4.243	.632
10'	CO2	Kontrolle	-.116	1.247	1643.707	.926	-2.561	2.329
20'	CO2	Kontrolle	.220	1.248	1641.123	.860	-2.228	2.669
60'	CO2	Kontrolle	-2.990*	1.243	1635.865	.016	-5.428	-.552

Tabelle 39: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbTot“**

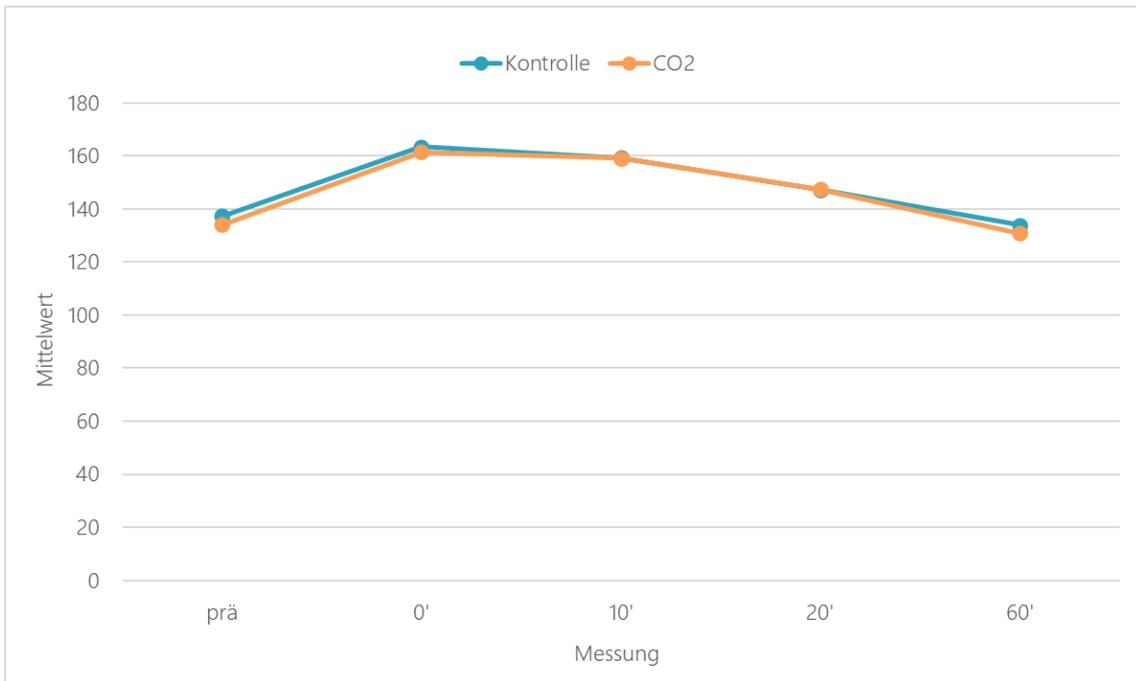


Abbildung 25: **Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbTot“**

4. Diskussion

Diabetes Mellitus, eine chronische Stoffwechselstörung, zeichnet sich durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel aus und hat erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen. In Deutschland sind rund 7,2% der erwachsenen Bevölkerung, was etwa 4,6 Millionen Menschen entspricht, von dieser Erkrankung betroffen [1]. In den Vereinigten Staaten wiederum waren 28,7 Millionen Menschen - ein Anteil von 8,7% der Gesamtbevölkerung - mit diagnostiziertem Diabetes konfrontiert [53]. Im Jahr 2021 lag das durchschnittliche Alter bei der Diagnose von bekanntem Diabetes in Deutschland bei etwa 53 Jahren. Zudem zeigt sich, dass das durchschnittliche Diagnosealter bei Frauen höher ist als bei Männern. Weltweit schätzt die International Diabetes Federation, dass über 537 Millionen Menschen an Diabetes leiden, wobei mehr als 90% von Typ-2-Diabetes betroffen sind [2]. Diese Zahlen verdeutlichen die weitreichenden Auswirkungen dieser Erkrankung sowohl auf globaler als auch auf nationaler Ebene.

Diabetes mellitus kann zu mehreren und besonders herausfordernden Komplikationen führen, darunter diabetische Fußgeschwüre. Diese zeigen eine jährliche Häufigkeit von etwa 2 % und über die Lebensspanne hinweg eine Inzidenz von 19 % bis 34 % [6] [7] [8] [30].

Diabetische Ulzera stellen nicht nur für die betroffenen Patienten, sondern auch für die Gesellschaft eine erhebliche Herausforderung dar. Auf individueller Ebene bedeutet Diabetes eine lebenslange Beeinträchtigung der Lebensqualität, insbesondere wenn Wunden auftreten, die oft langsam heilen und schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen und Amputationen im Bereich der unteren Gliedmaßen verursachen können.

Die gesellschaftlichen Auswirkungen sind nicht nur gesundheitlicher, sondern auch ökonomischer Natur. Die direkten Kosten für Personen mit Diabetes werden für das Jahr 2020 insgesamt auf 7,4 Milliarden Euro geschätzt. Hierzu zählen Krankenhauskosten, Medikamente, Arztbesuche und Pflegeleistungen [54]. Zusätzlich entstehen indirekte Kosten durch Arbeitsausfälle, vorzeitige Verrentung und die Reduzierung der Arbeitsproduktivität der Betroffenen [55].

Die Belastung des Gesundheitssystems durch die Prävention, Diagnose und Behandlung von Diabetes und seinen Komplikationen ist bedeutend. Ein umfassender Ansatz zur Prävention

und Behandlung, der Lebensstilmodifikationen, umfassende Aufklärung und frühzeitige Interventionen beinhaltet, kann langfristig die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems mindern.

Im Zuge dieser Überlegungen wird die Bedeutung von Innovation und Forschung in der Behandlung von Diabetische Ulcera besonders evident, da diese tragen auch zu einer erhöhten Komorbidität und Mortalität bei. Es ist daher von essenzieller Wichtigkeit, die zugrunde liegenden Pathophysiologie und Mechanismen der Entstehung solcher Komplikationen zu verstehen, um gezielt präventive und therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Diabetische Fußgeschwüre entstehen durch das komplexe Zusammenspiel verschiedener pathophysiologischer Faktoren im Zusammenhang mit Diabetes mellitus. Die Erkrankung ist in erster Linie durch anhaltende Hyperglykämie gekennzeichnet, die zu beeinträchtigter Mikrozirkulation und reduzierter Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes führt. Die periphere Neuropathie, eine weitere häufige Komplikation von Diabetes, verschärft das Problem zusätzlich. Die verminderte Sensibilität in den Füßen macht Personen mit Diabetes anfällig für unbemerkte Traumata, wiederholten Druck oder Verletzungen, was zur Entstehung von diabetischen Ulzera beiträgt. Zusätzlich behindert die beeinträchtigte Immunantwort bei diabetischen Personen den normalen Wundheilungsprozess und schafft so ein Umfeld, das für Infektionen förderlich ist. All diese Faktoren führen dazu, dass diabetische Fußgeschwüre eine vielschichtige Manifestation der systemischen Auswirkungen von Diabetes auf vaskuläre, neurologische und immunologische Funktionen sind.

Die Forschung und medizinischen Bemühungen zur Optimierung der Mikrozirkulation bei Patienten mit diabetischen Fußläsionen sind von großer Bedeutung, da eine beeinträchtigte Mikrozirkulation ein zentraler Faktor bei der Entstehung und dem Fortschreiten dieser Läsionen ist. Die internationalen Richtlinien dienen als Leitfaden für evidenzbasierte Praktiken, die darauf abzielen, die Mikrozirkulation zu verbessern und somit die Behandlungsergebnisse für Patienten zu optimieren.

Ein Ansatz zur Verbesserung der Mikrozirkulation ist die pharmakologische Behandlung, bei der Medikamente wie Vasodilatoren, die die Gefäßweite erhöhen wie z.B. Prostaglandine eingesetzt werden, um den Blutfluss in den kleinen Blutgefäßen zu fördern. Darüber hinaus kann die Verwendung von spezialisierten Technologien, wie z. B. hyperbare

Sauerstofftherapie, dazu beitragen, die Sauerstoffversorgung in den betroffenen Geweben zu steigern und die Mikrozirkulation zu unterstützen.

Die Umsetzung von Lebensstiländerungen, einschließlich regelmäßiger körperlicher Aktivität, einer ausgewogenen Ernährung und der Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen, spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Mikrozirkulationsverbesserung. Diese Maßnahmen zielen darauf ab, die allgemeine Gefäßgesundheit zu fördern und dienen als unterstützende Ansätze, um die Wirksamkeit der primären medizinischen Interventionen zu steigern. [6] [56]

CO₂-Gas, das aus natürlichen vulkanischen Öffnungen, stammt, sowie mit CO₂ angereichertes Wasser, wurden traditionell zur Behandlung von arteriellen Zuständen und Hautzirkulationsproblemen eingesetzt. [57] [58]. Wissenschaftliche Forschung hat bestimmte Ergebnisse dieser topischen Behandlungsansätze bestätigt [58] [59]. Ergebnisse neuerer Forschungen zeigen, dass die transkutane Anwendung sowohl von gasförmigem als auch von gelöstem CO₂ die Heilung chronischer Wunden bei Diabetikern signifikant fördert [60].

Lokale Durchblutungssteigerung tritt auf, wenn man in kohlenensäurehaltigem Wasser eingetaucht ist [58] [61], durch die Diffusion von CO₂ durch die Haut in das Unterhautgewebe. Laut den Erkenntnissen von Savin [57] und Irie [62] verstärkt ein Bad in kohlenensäurehaltigem Wasser die Gefäßfunktion [57] [62]. Die unmittelbaren Auswirkungen der CO₂-Therapie umfassen Vasodilatation und den Bohr-Effekt.

Wie von verschiedenen Autoren beobachtet wurde, zeigt die CO₂-Therapie einen vasodilatativen Effekt, beeinflusst durch einen NO-abhängigen Weg [63] [64] [57] [58] [65]. Savin [57] und Sato [66] konnten bei menschlichen Probanden eine Vasodilatation und erhöhten Blutfluss nach einer einzigen CO₂-Therapie im Vergleich zu einem Placebo nachweisen. In Ratten bestätigten Minamiyama und Yamamoto subkutane Vasodilatation durch In-vivo-Mikroskopie nach CO₂-Therapie [67].

Der Bohr-Effekt, von Sakai [68] bestätigt, bewirkt eine rechtsverschobene Hb-O₂-Dissociationskurve bei erhöhtem CO₂ Partialdruck, was zu einer verbesserten Gewebeoxygenierung durch verstärkte O₂-Freisetzung führt. Hartmanns Studie [58] zeigten eine gesteigerte Gewebeoxygenierung nach einer 20-minütigen CO₂-Immersion der Füße. Sakai [68] bestätigte diesen Effekt in vivo bei sieben gesunden Probanden und dokumentierte

Veränderungen zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Hb während der transkutanen Anwendung der trockenen CO₂-Therapie.

Eine einzige CO₂-Behandlung bewirkt Vasodilatation und steigert die Sauerstofffreisetzung aus Hb durch den Bohr-Effekt [68] [57] [58] [66]. Um die Wundheilung zu fördern, ist es notwendig, die CO₂-Anwendungen zu wiederholen, um die Gewebeversorgung mit Sauerstoff aufrechtzuerhalten und die verzögerte Neoangiogenese zu induzieren. Die Bedeutung der Wiederholung der CO₂-Therapie wird durch den Vergleich von Shalans [69] und Abdulhamzahs [64] Studien deutlich.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von wässrigen, kohlenstoffdioxidhaltigen Lösungen auf die Durchblutung der unteren Extremitäten gesunder Probanden untersucht. Im Rahmen des Studienaufbaus erfolgte eine tägliche, zehntägige Exposition der unteren Extremitäten gesunder Probanden gegenüber CO₂-haltigen Lösungen für jeweils 10 Minuten pro Sitzung. Es wurden Auswirkungen auf Parameter wie die Sauerstoffsättigung, das lokale relative Hämoglobin, den Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit betrachtet. Die nicht-invasive Erfassung der Mikrozirkulation der Haut erfolgte mittels zweier Geräte: dem O2C-Gerät („Oxygen To See“, LEA-Medizintechnik, Gießen, Deutschland) und der Kent Multispektralkamera (hergestellt von Kent Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada).

Das O2C-Gerät („Oxygen To See“, LEA-Medizintechnik, Gießen, Deutschland) Diagnoseinstrument kombiniert Laser-Doppler-Flow-Metrie und Weißlichtspektrometrie, um physiologische Parameter wie Sauerstoffsättigungsgrad, relativen Hämoglobingehalt, Durchblutungsrate und mittlere Blutflussgeschwindigkeit zu erfassen. Diese simultane Analyse erfolgt in oberflächlichen Gewebeschichten bis zu 2 mm und in tieferen Gewebeschichten bis zu 8 mm, ohne dass direkter Hautkontakt erforderlich ist.

Die Kent Multispektralkamera (hergestellt von Kent Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) kombiniert Spektroskopie, bildhafte Datenerfassung und digitale Bildbearbeitung, um Gewebesauerstoffsättigung (StO₂), Oxyhämoglobin (HbOxy), Deoxyhämoglobin (HbDeOxy) und gesamtes Hämoglobin (TotHb) in oberflächlichen Blutgefäßen zu quantifizieren. Die Daten ermöglichen Einblicke in die Sauerstoffversorgung und Durchblutung auf der Ebene von Arteriolen, Venolen und Kapillaren, ohne direkten Hautkontakt.

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde eine kombinierte Methode aus Varianzanalyse und Mehrebenenanalysen angewendet, um eine robuste und differenzierte Datenanalyse zu ermöglichen. Durch die Berücksichtigung der unterschiedlichen Varianzquellen konnte eine präzisere Interpretation der Ergebnisse gewährleistet werden. Die Einbeziehung von "Person" und "Termin" als zufällige Effekte ermöglichte eine differenzierte Betrachtung der Datenvarianz.

Die Varianz der Probanden wurde als signifikant festgestellt, was auf beträchtliche individuelle Unterschiede, die auf genetische, physiologische oder persönliche Faktoren zurückzuführen ist, hinweist und sollten daher in der Analyse berücksichtigt werden.

Im Gegensatz dazu war die Varianz der Termine vergleichsweise gering und hatte einen geringen Einfluss auf die gemessenen Parameter im Vergleich zu den individuellen Unterschieden. Daher wurde entschieden, die Varianz der Termine in den folgenden Analysen zu vernachlässigen.

Die Daten jedes Probanden und jedes Termins an den jeweiligen Messzeitpunkt wurden zusammengeführt, um zu ermöglichen, den Einfluss von CO₂ auf das exponierte Hautareal zu untersuchen, insbesondere da die Terminvarianz vernachlässigt wurde.

Für die vorliegende Studie wurde eine Mehrebenenanalyse, auch als hierarchisches lineares Modell bekannt, angewendet. Diese Analysemethode wurde gewählt, da die Datenstruktur wiederholte Messungen von verschiedenen Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten umfasste. Aufgrund dieser Struktur, in der Beobachtungen innerhalb derselben höheren Einheit, wie einem Probanden, nicht unabhängig sind, war es essenziell, die Abhängigkeit zwischen den wiederholten Messungen zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse, die mit dem O2C Gerät von der LEA-Medizintechnik erzielt wurden, zeigten in jedem einzelnen gemessenen Parameter ein sehr inkohärentes Muster in Bezug auf die statistische Signifikanz. Die meisten der Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Dies könnte darauf hindeuten, dass die mit diesem Gerät erhobenen Daten entweder nicht empfindlich genug waren, um Unterschiede festzustellen, oder dass die Bedingungen der Studie nicht optimal für die Messungen mit diesem speziellen Gerät waren. Es wäre sinnvoll, die Methodik näher zu betrachten und zu prüfen, um spezifische Faktoren zu erkennen, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Die Geometrie der Sonde und Positionierung dieser

während der Messung spielen eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung, aus welcher Tiefe die Laserstrahlen reflektiert werden und können erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Nicht zuletzt hat auch der individuelle Hauttyp des Probanden sowie Merkmale der Haut wie z.B. Behaarung, Muttermale Auswirkungen auf der Strahlreflektion. Bei weiteren Untersuchungen sollten kleine präexperimentelle Schritte unternommen werden, um diese Störfaktoren zu evaluieren und eine optimale Forschung zu gewährleisten [43] [46].

Die durch die Kent Camera erzielten Ergebnisse zeigten im Verlauf der Messungen eine statistische Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe und der mit CO₂ behandelten Versuchsgruppe in Bezug auf die Parameter der Sauerstoffsättigung und des oxygenierten Hämoglobins. Die Messung nach 10 Minuten stellt eine Ausnahme dar, bei der keine statistische Signifikanz gezeigt wurde. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass nach dieser Zeit der maximale Effekt einer Gefäßerweiterung erreicht wurde, der durch die Einwirkung der temperierten Wassersolution beeinflusst sein könnte. Dies könnte dazu führen, dass die Ergebnisse in beiden Gruppen nicht die wahre Natur des CO₂-Effekts widerspiegeln. Um diese Annahme weiter zu überprüfen und festzustellen, ob die statistische Insignifikanz zufällig ist, könnten zusätzliche zeitnahe Messungen nach 2, 5 und 15 Minuten durchgeführt werden. Durch diese detailliertere zeitliche Analyse könnte die Hypothese überprüft werden, ob die beobachtete Ausnahme nach 10 Minuten auf einen möglichen maximalen Effekt der Gefäßerweiterung zurückzuführen ist, der durch die Umgebungseinflüsse beeinflusst wurde. Eine solche Untersuchung würde zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen führen und dazu beitragen, die Ergebnisse präziser zu interpretieren. Das desoxygenierte Hämoglobin wies bei allen zeitlichen Messungen statistisch signifikante Ergebnisse auf. Dies deutet indirekt auf eine gesteigerte Durchblutung des exponierten Areals hin, da ein niedriger Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin auf einen höheren Anteil an oxygeniertem Hämoglobin hindeutet. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese Annahme auf den Anteilen der Hämoglobin-Formen basiert und nicht die absolute Menge vergleicht. Dies steht im Widerspruch zum Gesamthämoglobin-Parameter, der in den Vergleichen inkonsistente Signifikanz aufweist. Diese Unterschiede könnten auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen sein, einschließlich der Einwirkungszeit des CO₂, der Empfindlichkeit der Messgeräte oder möglicher physiologischer Reaktionen der Probanden. Es wäre von Vorteil, weitere Untersuchungen durchzuführen, um die genauen Ursachen dieser Diskrepanzen zu ermitteln.

Hinsichtlich des Vergleichs der beiden Geräte ist anzumerken, dass die divergierenden Ergebnisse möglicherweise auf die unterschiedlichen Messbereiche zurückzuführen sind. Das O2C-Gerät misst nur den begrenzten Bereich der O2C-Sonde, was sehr spezifisch ist, während die Kent Camera eine breitere Oberfläche erfasst. Diese Unterschiede könnten erklären, warum die Kent Camera tendenziell statistisch signifikantere Ergebnisse präsentiert. Um diese Hypothese weiter zu überprüfen und den Vergleich zwischen den beiden Geräten zu objektivieren, wäre es ratsam, zusätzliche experimentelle Analysen durchzuführen. Ein experimentelles Modell, in dem bereits nachgewiesene Veränderungen der Sauerstoffparameter und Hämoglobinwerte vorliegen, könnte dazu beitragen, die unterschiedlichen Leistungen der Geräte besser zu verstehen und ihre jeweiligen Stärken und Schwächen aufzuzeigen.

Es muss zugegeben werden, dass mit einem experimentellen Aufbau, wie hier beschrieben, keine konstanten und reproduzierbaren Daten über CO₂-abhängige Effekte auf hämodynamische Parameter in vivo erzeugt werden können. Es wird nicht geglaubt, dass diese Tatsache auf eine unzureichende Wirkung von CO₂ hindeutet, wie bereits vorherige Studien gezeigt haben [58] [11] [60]. Es wird angenommen, dass der experimentelle Aufbau eine entscheidende Rolle bei der Erzielung dieser Ergebnisse gespielt haben könnte.

Die Löslichkeit von CO₂ in Wasser unterliegt einer temperaturabhängigen Umkehrrelation. Bei niedrigen Temperaturen erhöht sich die Fähigkeit des Wassers, CO₂ zu absorbieren, aufgrund der reduzierten Molekularbewegung. [70] Diese Verlangsamung begünstigt die Bindung von CO₂-Molekülen an die Wassermolekularstruktur, wie grafisch illustriert. Im Gegensatz dazu führt eine Erhöhung der Temperatur zu einer gesteigerten Molekularbewegung, was die Wechselwirkung zwischen den Wassermolekülen und CO₂-Molekülen beeinträchtigt, wie in der Abbildung ersichtlich. Dadurch nimmt die Löslichkeit von CO₂ ab, wie durch die Kurve in Abbildung 26 veranschaulicht. Es wird vermutet, dass durch die gewählte hohe Temperatur des Badewassers der Gehalt an gelöstem CO₂ stark verringert wurde und daher für die inkonsistenten Ergebnisse verantwortlich sein könnte. Die Wahl der Temperatur, nahe der Körpertemperatur, wurde als Ausgangspunkt aus einer Fülle von zufälligen Möglichkeiten genommen, da es sinnvoll erscheint, diesen Wert als Schwerpunkt zu setzen. Dies dient dazu, das Potenzial solch eines Experiments als alltägliche Behandlung freizusetzen, wobei stets darauf geachtet wurde, den Patienten ein angenehmes Gefühl zu vermitteln.

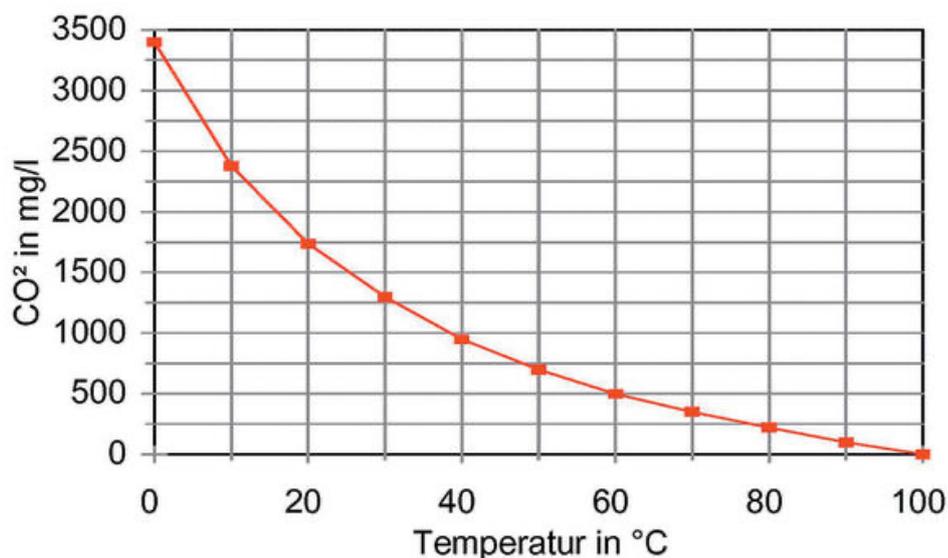


Abbildung 26: **Die Löslichkeit des im Wasser gelösten CO₂ sinkt mit steigender Temperatur.**
In Anlehnung an [71]

Die vasodilatative Wirkung von Wärme sollte auch in Betracht gezogen werden, da sie möglicherweise einen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Die wärmeinduzierte Vasodilatation in den peripheren Gefäßen ist ein physiologischer Mechanismus, der auf thermische Reize reagiert. Mit steigender Umgebungstemperatur erfolgt die Erweiterung der Blutgefäße, was eine erhöhte Durchblutung in den peripheren Geweben ermöglicht [72]. Dieser Regulationsmechanismus dient primär der effektiven Wärmeabgabe des Organismus.

Die Initiierung der Vasodilatation wird durch die Freisetzung von vasodilatierenden Molekülen, wie Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen, orchestriert. Diese biochemischen Signalmoleküle interagieren mit den glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden, induzieren deren Relaxation und fördern somit die Gefäßerweiterung [72]. Dieser präzise Mechanismus gewährleistet eine angepasste Blutzirkulation, um eine optimale Wärmeabgabe an die Umgebung sicherzustellen.

Die wärmeinduzierte Vasodilatation ist von essenzieller Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur und demonstriert die komplexe Interaktion zwischen biochemischen Signalwegen und physiologischen Anpassungen.

Für zukünftige Untersuchungen könnte es aufschlussreich sein, CO₂ sowohl in warmem als auch in kaltem Wasser im Vergleich zu Kontrollbedingungen zu betrachten. Durch einige Kontroll-experimente mit weniger temperiertem Badewasser, die kürzlich nach Beendigung dieser Arbeit durchgeführt wurden, wird diese Annahme gestützt. Eine weiterführende Studie

mit verschiedenen Temperaturen könnte die Forschung zum wärmeinduzierten Effekt ausweiten. Dies würde es ermöglichen, diesen Temperatur-effekt auszuschließen oder zu berücksichtigen. Durch die Durchführung solcher Experimente könnten potenzielle Einflüsse dieser Temperaturvariation auf den CO₂-Parameter näher untersucht und geklärt werden, was das eigentliche Ziel dieser Studie war.

Darüber hinaus sei angemerkt, dass, obwohl das Wasser temperiert und mit CO₂ gesättigt war, die Wassertemperatur während der 10-minütigen Eintauchphase nicht kontinuierlich kontrolliert wurde, wie es in der Ogoh-Studie [11] der Fall war. Dies hätte physiologisch und fortschreitend zu einem Temperatúrausgleich mit der Raumtemperatur geführt, wodurch auch die Löslichkeit des CO₂ beeinflusst worden wäre. Gleiches gilt für die nachfolgenden Zeitmessungen, da die Füße der Probanden nicht temperaturgeregelt wurden, um die Bedingungen konstant zu halten.

In Bezug auf die Häufigkeit und Dauer der Behandlung zeichnete sich aus diesen Ergebnissen ein weiterer Forschungsbedarf ab, um eventuell bessere Therapieeffekte zu erzielen. Es sei darauf hingewiesen, dass, wie zuvor erwähnt, das in dieser Studie verwendete Modell 10-minütige Sitzungen der Behandlung über einen Zeitraum von 10 Terminen umfasste. Zukünftig könnten jedoch untersuchen, ob eine Erhöhung der Wiederholungen der Behandlung, die Einführung einer strengeren zeitlichen Kontrolle zwischen den Sitzungen und die Erforschung unterschiedlicher und längerer Dauern der Behandlung ebenfalls Auswirkungen auf die Ergebnisse haben könnten. Dieser Ansatz zielt darauf ab, die störenden Einflussfaktoren von Zeit und Wiederholungen zu minimieren und somit ein fokussierteres Verständnis der Effekte von CO₂ zu ermöglichen. Um die Therapie weiter zu optimieren, wäre es sinnvoll, zusätzliche Untersuchungen durchzuführen, die alternative Behandlungsmethoden in Betracht ziehen. Hierbei könnten verschiedene Aspekte wie die optimale Temperatur, unterschiedliche Konzentrationen von CO₂ und eine umfassendere, homogenere Probandenpopulation berücksichtigt werden. Dies ermöglicht eine präzisere Analyse und trägt dazu bei, diese genannten und potenziellen Störfaktoren zu minimieren.

In künftigen Forschungsvorhaben sollten insbesondere Patienten mit peripherer Angiopathie und/oder Diabetes mellitus in die Betrachtung einzubeziehen. Die Hypothese, dass gerade diese Gruppe aufgrund ihrer beeinträchtigten Durchblutung ein erhöhtes Potenzial zur Steigerung der Blutflussparameter aufweisen könnte, wird als grundlegend erachtet.

Die Stärke von Studien wie denjenigen von Macura [60] und Wollina [63] liegt in ihrer methodischen Ausrichtung, da sie an Patienten durchgeführt wurden, die die beabsichtigte Zielgruppe repräsentieren – in diesem Fall Diabetiker mit Ulzerationen. Es wurde festgestellt, dass Wunden bei Patienten der Studiengruppe, die CO₂-Therapie erhielten, signifikant schneller heilten im Vergleich zur Kontrollgruppe [60]. Auf dieser Grundlage bleibt unklar, ob der Test an gesunden Probanden den gleichen Effekt hätte oder ob physiologische Bedingungen und Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Individuen diese Ergebnisse beeinflussen könnten.

Im Gegensatz zu Individuen mit bereits optimierter zirkulatorischer Kapazität könnte die Reaktionsdynamik bei dieser speziellen Patientenpopulation als signifikant ausgeprägter betrachtet werden. Gesunden Probanden, die bereits über eine optimierte Durchblutung verfügen, könnte möglicherweise weniger deutlich von der untersuchten Behandlung profitiert werden. Im Kontrast dazu wird angenommen, dass Patienten mit beeinträchtigter Durchblutung ein vielversprechendes Forschungsgebiet darstellen, da sie potenziell eine größere Kapazität zur Maximierung des Effekts der Vasodilatation aufweisen könnten.

5. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Schematischer Aufbau der Haut.....	4
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der drei Phasen der Wundheilung.....	7
Abbildung 3:	Der Bohr-Effekt.....	15
Abbildung 4:	Schematische Darstellung Carbothera™ K104.....	21
Abbildung 5:	GPH™-Membran.....	22
Abbildung 6:	Das Gastec Gasprüfröhrchensystem.....	23
Abbildung 7:	O2C („Oxygen-To-See“) von LEA Medizintechnik GmbH.....	24
Abbildung 8:	Schematische Darstellung der Messprinzipien des Laserdopplers.	25
Abbildung 9:	Veränderungen im Absorptionsspektrum von Hb in Abhängigkeit vom Sauerstoffsättigung.....	26
Abbildung 10:	Kent Camera KC103 von Kent Imaging Inc.	29
Abbildung 11:	Screenshot des Monitors der Kent Camera von Kent Imaging Inc.	32
Abbildung 12:	Exemplarische Darstellung der Varianz der Messparameter „Flow P1D“ der O2C der LEA Medizintechnik GmbH zu jedem Messzeitpunkt aller Probanden über die 10 Termine.....	36
Abbildung 13:	Exemplarische Darstellung der Varianz der Messparameter „HbDeOxy“ der Kent Camera von Kent Imaging Inc. zu jedem Messzeitpunkt aller Probanden über die 10 Termine.	37
Abbildung 14:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO ₂ P1S“	40
Abbildung 15:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO ₂ P1D“	41
Abbildung 16:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1S“	43
Abbildung 17:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1D“	44
Abbildung 18:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow P1S“	46
Abbildung 19:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow P1D“	47
Abbildung 20:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1S“	49
Abbildung 21:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1D“	50
Abbildung 22:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „StO ₂ “	52
Abbildung 23:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbOxy“	54
Abbildung 24:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbDeOxy“	56
Abbildung 25:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbTot“	58
Abbildung 26:	Die Löslichkeit des im Wasser gelösten CO ₂ sinkt mit steigender Temperatur.	66

Tabelle 1:	Der Einfluss von wässrigen CO ₂ -Bädern auf verschiedene Kreislaufparameter	12
Tabelle 2:	Ein- und Ausschlusskriterien	19
Tabelle 3:	Gemessene Parameter des O ₂ C („Oxygen-To-See“) von LEA Medizintechnik GmbH, der Kent Camera von Kent Imaging Inc. und deren Abkürzungen.	34
Tabelle 4:	Deskriptive Analyse „SO ₂ P1S“	36
Tabelle 5:	Deskriptive Analyse „SO ₂ P1D“	39
Tabelle 6:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „SO ₂ P1S“	39
Tabelle 7:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „SO ₂ P1D“	39
Tabelle 8:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO ₂ P1S“	40
Tabelle 9:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „SO ₂ P1D“	41
Tabelle 10:	Deskriptive Analyse „rHb P1S“	38
Tabelle 11:	Deskriptive Analyse „rHb P1D“	42
Tabelle 12:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „rHb P1S“	42
Tabelle 13:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „rHb P1D“	42
Tabelle 14:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1S“	43
Tabelle 15:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „rHb P1D“	44
Tabelle 16:	Deskriptive Analyse „Flow P1S“	41
Tabelle 17:	Deskriptive Analyse „Flow P1D“	45
Tabelle 18:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Flow P1S“	45
Tabelle 19:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Flow P1D“	45
Tabelle 20:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow P1S“	46
Tabelle 21:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Flow P1D“	47
Tabelle 22:	Deskriptive Analyse „Velocity P1S“	43
Tabelle 23:	Deskriptive Analyse „Velocity P1D“	48
Tabelle 24:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Velocity P1S“	48
Tabelle 25:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „Velocity P1D“	48
Tabelle 26:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1S“	49
Tabelle 27:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „Velocity P1D“	50
Tabelle 28:	Deskriptive Analyse „StO ₂ “	51
Tabelle 29:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „StO ₂ “	51
Tabelle 30:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „StO ₂ “	51
Tabelle 31:	Deskriptive Analyse „HbOxy“	53
Tabelle 32:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbOxy“	53
Tabelle 33:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbOxy“	53
Tabelle 34:	Deskriptive Analyse „HbDeOxy“	55
Tabelle 35:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbDeOxy“	55
Tabelle 36:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbDeOxy“	55
Tabelle 37:	Deskriptive Analyse „HbTot“	57

Tabelle 38:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe „HbTot“	57
Tabelle 39:	Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an verschiedenen Messzeitpunkten „HbTot“	57

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] „Diabetes mellitus - Robert Koch-Institut,“ 2023. [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html#:~:text=Aktuelle%20Ergebnisse%20des%20Robert%20Koch,jemals%20ein%20Diabetes%20diagnostiziert%20wurde..
- [2] „International Diabetes Federation,“ 2023. [Online]. Available: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
- [3] D. C. Jupiter, J. C. Thorud, C. J. Buckley und N. Shibuya, „The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review,“ *International Wound Journal*, 2016.
- [4] L. Yazdanpanah, M. Nasiri und S. Adarvishi, „Literature review on the management of diabetic foot ulcer,“ *World Journal of Diabetes*, 2015.
- [5] K. Bakker, J. Apelqvist, B. Lipsky und J. Van Netten, „The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus.,“ *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2016.
- [6] R. Hinchliffe, J. Brownrigg, J. Apelqvist, E. Boyko, R. Fitridge und J. e. a. Mills, „IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes.,“ *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2016.
- [7] J. Aldworth, N. Al Bache, M. Hegelund, S. Hirst, U. Linnenkamp und D. e. a. Magliano, IDF Diabetes Atlas 7th edition, International Diabetes Federation, 2015.
- [8] D. Armstrong, A. Boulton und S. Bus, „Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017;376(24):2367–75.,“ *The New England Journal of Medicine*, 2017.
- [9] *Bartoletti CA PL, Varlaro V. La carbossiterapia: una metodica in evoluzione. Rivista La Medicina Estetica 1997;2..*
- [10] S. Zenker, „Carboxytherapy carbon dioxide injections in aesthetic medicine,“ *J Prime*, 2012.
- [11] S. Ogoh, R. Nagaoka, T. Mizuno, S. Kimura, Y. Shidahara, T. Ishii, M. Kudoh und E. Iwamoto, „Acute Vascular Effects of Carbonated Warm Water Lower Leg Immersion in Healthy Young Adults.,“ *Physiological Reports*, 2016.
- [12] N. K. Döhmen, *Der Einfluss wässriger CO₂-Lösungen auf wundheilungsrelevante Parameter humaner Zellen der Cutis in vitro*, 2021.
- [13] D. Terhorst, *Basics Dermatologie*, Urban & Fischer bei Elsevier, 2005.
- [14] I. Moll, *Duale Reihe Dermatologie*, Thieme Georg Verlag, 2016.
- [15] K. Zilles und B. Tillmann, *Anatomie*, Springer, 2010.
- [16] R. Lüllmann-Rauch und E. Asan, *Taschenlehrbuch Histologie*, Thieme, 2019.
- [17] P. Beldon, *Basic science of wound healing*, Surgery (Oxford), 2010.
- [18] P. Martin, „Wound healing--aiming for perfect skin regeneration,“ *Science*, Bd. 276, Nr. 5309, 1997.
- [19] M. Petkovic, B. Mojsoska, H. Jenssen und M. Vang Mouritzen, „Immunomodulatory Properties of Host Defence Peptides in Skin Wound Healing,“ *Biomolecules*, 2021.

- [20] M. J. Fowler, „Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes,“ *Clinical Diabetes*.
- [21] D. Hochlenert, G. Engels, S. Morbach, S. Schliwa und F. L. Game, Das Diabetische Fußsyndrom: Über die Entität zur Therapie, Springer, 2022.
- [22] G. Jermendy, G. Rokszi, I. Fábíán, P. Kempler und I. Wittmann, „Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies - A nationwide database analysis from Hungary,“ *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2023.
- [23] E. L. Feldman, B. C. Callaghan, R. Pop-Busui, D. W. Zochodne, D. E. Wright, D. L. Bennett, V. Bril, J. W. Russell und V. Viswanathan, „Diabetic neuropathy,“ *Nature Reviews Disease Primers*, 2019.
- [24] C. Figueroa-Romero, M. Sadidi und E. L. Feldman, „Mechanisms of Disease: The Oxidative Stress Theory of Diabetic Neuropathy,“ *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2008.
- [25] K. K. Srikanth und J. A. Orrick., „Biochemistry, Polyol Or Sorbitol Pathways,“ *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023.
- [26] C. X. Neal und M. M. Sharon, „Vascular Calcification: Pathophysiology and Risk Factors,“ *Current hypertension reports*, 2014.
- [27] A. Stirban, T. Gawlowski und M. Roden, „Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms,“ *Molecular Metabolism*, 2013.
- [28] M. Kalani, „The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes,“ *Vascular Health and Risk Management*, 2008.
- [29] R. Kaur, M. Kaur und J. Singh, „Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies,“ *Cardiovascular Diabetology*, 2018.
- [30] W. Bakker, E. C. Eringa, P. Sipkema und V. W. M. van Hinsbergh , „Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity,“ *Cell and Tissue Research*, 2009.
- [31] C. D. Stehouwer, J. Lambert, A. Donker und V. W. van Hinsbergh, „Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy,“ *Cardiovascular Research, Published Since 1967*, 1997.
- [32] C. Gutenbrunner und G. Hildebrandt, Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie, Springer, 1998.
- [33] G. Hobiger, Kohlendioxid in Wasser mit Alkalinität: Berechnung und grafische Darstellung der chemischen Gleichgewichte, Springer, 2015.
- [34] W. Amelung, Balneologie und medizinische Klimatologie / Bd. 2 : Balneologie, Springer, 1985.
- [35] R. Kalinowski, „Welcher technische Aufwand ist beim Karbonisieren wirtschaftlich?,“ [Online]. Available: https://www.sachverstand-gutachten.de/veroeffentlichungen/veroeffentlichungen_branchenuebergr-eifend_karbonisierung.html.
- [36] R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt, Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie, Springer, 2019.
- [37] A. Fathi, C. Yang, K. Bakhtian, M. Qi, R. Lonser und R. Pluta, „Carbon dioxide influence on nitric oxide production in endothelial cells and astrocytes: Cellular mechanisms,“ *Brain Research*, 2011.

- [38] M. Hashimoto und N. Yamamoto, „Decrease in heart rates by artificial CO₂ hot spring bathing is inhibited by beta₁-adrenoceptor blockade in anesthetized rats.,“ *Journal of Applied Physiology*, 1995.
- [39] Carbothera™ K104 Operation Manual, Mitsubishi Rayon Cleansui Co., Ltd..
- [40] P. Tappia, G. Pierce und B. Ramjiawan, „Evaluation of the clinical utility, efficacy and safety of a novel medical device for the treatment of foot ulcers: Rationale and design of the carbothera trial. Current Research: Cardiology. 03.,“ *Current Research: Cardiology. 03. 10.4172/2368-0512.1000076.*, 2016.
- [41] Gastec Instruction Manual, Gastec Corporation, 2008.
- [42] „LEA Medizintechnik GmbH - O₂C (Oxygen-To-See),“ [Online]. Available: <http://www.lea.de/eng/indexe.html>.
- [43] P. Altmeyer, K. Hoffmann und M. Stücker, *Kutane Mikrozirkulation*, Springer, 1997.
- [44] H. C. Eun, „Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry,“ *Clinics in Dermatology*, Bd. 13, Nr. 4, 1995.
- [45] A. Krug, „Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes Methode des so genannten O₂C (oxygen to see),“ *Phlebologie*, 6/2006.
- [46] M. Ghazanfari, L. Vogt, W. Banzer und U. Rhodius, „Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie,“ *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin 12*, 2002.
- [47] A. Krug, N. Sommer und T. Defuss, *O₂C - das Diagnosegerät zur nicht invasiven Bestimmung der Sauerstoffversorgung von durchbluteten Gewebe*, LEA Medizintechnik GmbH, 2002.
- [48] A. Krug, N. Sommer und T. Derfuss, *Optische Gewebemessung zur Bestimmung des lokalen Blutflusses der lokalen Sauerstoffsättigung und der lokalen Hämoglobinmenge, der Mikrozirkulation in vivo*, LEA Medizintechnik GmbH, 2002.
- [49] A. Krug, N. Sommer und D. T., *O₂C - Eine kurze Übersicht der Methodik*, LEA Medizintechnik GmbH, 2007.
- [50] Kent Imaging Inc., Kent Camera – Multispectral Imaging Device, KC103, Operating Instructions, DC076-07, Canada.
- [51] B. Jalil, V. Hartwig, O. Salvetti, L. Potì, L. Gargani, T. Barskova, M. Matucci Cerinic und A. L'Abbate, „Assessment of hand superficial oxygenation during ischemia/reperfusion in healthy subjects versus systemic sclerosis patients by 2D near infrared spectroscopic imaging,“ *Computer Methods and Programs in Biomedicine-Update*, 2018.
- [52] A. Landsman, D. Barnhart und M. Sowa, „Near-Infrared Spectroscopy Imaging for Assessing Skin and Wound Oxygen Perfusion,“ *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 2018.
- [53] „Centers For Disease Control And Prevention,“ [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/diagnosed-diabetes.html>.
- [54] „Diabetes Surveillance - Robert Koch Institute,“ [Online]. Available: [https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/4-33_Direkte_Krankheitskosten.html#:~:text=Ergebnis,M%C3%A4nner%3A%20%2C1%20%25\)..](https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/4-33_Direkte_Krankheitskosten.html#:~:text=Ergebnis,M%C3%A4nner%3A%20%2C1%20%25)..)
- [55] „Deutsche Diabetes Gesellschaft,“ [Online]. Available: <https://www.ddg.info/presse/die-diabetes-epidemie-direkte-und-indirekte-gesundheitskosten-gehen-in-die-milliarden>.

- [56] R. Hinchliffe, R. Forsythe, J. Apelqvist, E. Boyko, R. Fitridge und J. e. a. Hong, „Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* .,“ *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2020.
- [57] E. Savin, O. Bailliant, P. Bonnin, M. Bedu, J. Cheynel, J. Coudert und J.-P. Martineaud, „Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ in stage II peripheral occlusive arterial disease,“ *Angiology*, 1995.
- [58] B. R. Hartmann, E. Bassenge und M. Pittler, „Effect of Carbon Dioxide-Enriched Water and Fresh Water on the Cutaneous Microcirculation and Oxygen Tension in the Skin of the Foot,“ 1997.
- [59] A. Diji, „Local vasodilator action of carbon dioxide on blood vessels of the hand A,“ *Journal of Applied Physiology*, 1959.
- [60] M. Macura, H. Frangez, K. Cankar, M. Finžgar und F. I., „The effect of transcutaneous application of gaseous CO₂ on diabetic chronic wound healing-A double-blind randomized clinical trial,“ *International Wound Journal*, 2020.
- [61] W. Schnizer, R. Erdl, P. Schöps und N. Seichert, „The effects of external CO₂ application on human skin microcirculation investigated by laser Doppler flowmetry,“ *International Journal of Microcirculation*, 1985.
- [62] H. Irie, T. Tatsumi, M. Takamiya, K. Zen, T. Takahashi, A. Azuma, K. Tateishi, T. Nomura, H. Hayashi, N. Nakajima, M. Okigaki und M. H., „Carbon Dioxide-Rich Water Bathing Enhances Collateral Blood Flow in Ischemic Hindlimb via Mobilization of Endothelial Progenitor Cells and Activation of NO-cGMP System,“ *Circulation*, 2005.
- [63] U. Wollina, B. Heinig, C. Stelzner, G. Hansel, J. Schönlebe, G. Tchernev und T. Lotti, „The Role of Complex Treatment in Mixed Leg Ulcers - A Case Report of Vascular, Surgical and Physical Therapy,“ *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2018.
- [64] G. R. Abdulhamza und H. L. Sudek, „Physiological Effects of Carbon Dioxide Treatment on Diabetic Foot Ulcer Patients,“ *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*.
- [65] L. Khiat und G. H. Leibaschoff, „Clinical Prospective Study on the Use of Subcutaneous Carboxytherapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer,“ *Surgical Technology International*, 2018.
- [66] M. Sato, D. Kanikowska, S. Iwase, N. Nishimura, Y. Shimizu, E. B. d. Chantemele, T. Matsumoto, Y. Inukai, Y. Taniguchi, A. Ogata und J. Sugeno, „Effects of immersion in water containing high concentrations of CO₂ (CO₂-water) at thermoneutral on thermoregulation and heart rate variability in humans,“ *International Journal of Biometeorology*, 2009.
- [67] M. Minamiyama und A. Yamamoto, „Direct evidence of the vasodilator action of carbon dioxide on subcutaneous microvasculature in rats by use of intra-vital video-microscopy,“ *Journal of Biorheology*, 2010.
- [68] Y. Sakai, M. Miwa, K. Oe, T. Ueha, A. Koh, T. Niikura, T. Iwakura, S. Y. Lee, M. Tanaka und M. Kurosaka, „A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial Bohr effect" in the human body,“ *PLOS One*, 2011.
- [69] N. Shalan, A. Al-Bazzaz, I. F. Al-Ani und M. Al-Masri, „Effect of Carbon Dioxide Therapy on Diabetic Foot Ulcer,“ *Journal of Diabetes mellitus*, 2015.
- [70] R. Wiebe und V. L. Gaddy, „The Solubility of Carbon Dioxide in Water at Various Temperatures from 12 to 40° and at Pressures to 500 Atmospheres. Critical Phenomena*,“ *Journal of the American Chemical Society*, 1940.

- [71] „Wasseraufbereitung und Wasseranalytik in Wärmeerzeugungssystemen,“ [Online]. Available: <https://prozesstechnik.industrie.de/chemie/kein-schaden-am-kessel/#slider-intro-1>.
- [72] J. M. Johnson und D. L. Kellogg, Jr., „Local thermal control of the human cutaneous circulation,“ *Journal of Applied Physiology (1985)*, 2010.
- [73] K. Alexiadou und J. Doupis, „Management of diabetic foot ulcers,“ *Diabetes Therapy*, 2012.
- [74] L. Prompers, M. Huijberts, N. Schaper, J. Apelqvist, K. Bakker, M. Edmonds und e. al., „Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study.,“ *Diabetologia*, 2008.
- [75] L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist, M. Edmonds, E. Jude, D. Mauricio und e. al., „Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study.,“ *Diabetologia*, 2008.

Danksagung

Zuallererst gebührt mein tiefster Dank Herrn Professor Christoph Suschek. Christoph, Deine herausragende akademische Brillanz und Deine Menschlichkeit haben diese Reise bereichert. Es war Dein unerschütterlicher Optimismus und Deine leuchtende Energie, die mir halfen, jeden Stolperstein und jede Herausforderung dieser Promotionsarbeit zu überwinden. Auf diesem Weg habe ich nicht nur einen Mentor, sondern auch einen Freund in Dir gefunden.

Ein großer Dank gebührt dem gesamten Laborteam. Ihr habt durch Eure Professionalität und Eure Kollegialität maßgeblich dazu beigetragen, dass selbst die langen und oft herausfordernden Tage im Labor von guter Stimmung und Zusammenarbeit geprägt waren.

An meine Freunde, die mit unermüdlicher Begeisterung, unabhängig von der Uhrzeit, ob mitten in der Nacht oder nach einem langen Arbeitstag, ihre Zeit und ihren Beitrag in diese Promotionsarbeit investierten: Euer Engagement, Eure Geduld und Euer Glaube an meine Arbeit haben diese Dissertation erst möglich gemacht. Danke, dass ihr immer für mich da wart.

Schließlich, und das ist mir besonders wichtig, möchte ich meiner Mutter und meinem Bruder meinen tiefsten Dank aussprechen. Seit Beginn meiner akademischen Laufbahn habt ihr mich unterstützt, motiviert und in schwierigen Zeiten wieder aufgebaut. Besonders in Momenten, in denen alles allzu schwierig und überwältigend erschien, wart ihr meine Zuflucht und Stärke. Eure unerschütterliche Unterstützung und Liebe waren meine ständige Stütze. Ihr standet und steht immer an meiner Seite – dafür werde ich ewig dankbar sein.