

Zeitschrift für

Gerontologie + Geriatric

mit **European Journal of Geriatrics**

R. Klopp · J. Schulz · W. Niemer · K. J. Ruhnu

Wirkungen einer physikalischen Stimulierung der spontanen arteriolen Vasomotion auf Mikrozirkulation und Immunsystem bei Diabetes und Wundheilungsstörungen

Sonderdruck

Die Bedeutung der Mikrozirkulation in der Krankheitsentstehung

Dr. med. Monika Pirlet-Gottwald, München

Die Funktions- und Leistungsgüte eines Organsystems ist die Zelle, die Zelle in ihrem Stoffwechsel, ihrer mitochondrialen aeroben Energieproduktion, ihrer Replikation, dem Protein-Turnover und Stoffaustausch mit dem sie umgebenden Milieu. Neben dem ausreichenden Angebot an allen notwendigen Bausteinen: Sauerstoff und Nährstoffen ist auch der geregelte Abtransport der entstehenden Stoffwechselprodukte über den venösen und primärlymphatischen Abstrom von entscheidender Bedeutung. Zu dieser **Mikrozirkulation** gehören das Blut und seine Bestandteile, die kleinsten Blutgefäße mit einem Durchmesser kleiner 150 µm (die Arteriolen, Kapillaren und Venolen), sowie der Bereich des transkapillären und interzellulären Flüssigkeits- und Stoffaustausches im Interstitium und der initialen Lymphe.

In der letzten Zeit ist dieser **mesenchymale-interstitielle Raum** und seine Bedeutung für die zelluläre Versorgung aber auch für das humorale Immun- und Nervensystem wieder vermehrt in den Focus der Forschung gerückt (Hauss, Heine). Störungen des interzellulären Stofftransportes führen zu unspezifischen Entzündungsreaktionen, der sogenannten „**Silent Inflammation**“, die für viele Erkrankungen des Intermediärstoffwechsels (mit-)verantwortlich zu machen ist.

Neben rheologischen Faktoren des strömenden Blutes wird die Organdurchblutung vor allem durch rhythmische Diameteränderungen der arteriellen und venösen Gefäßabschnitte an den zellulären Bedarf angepasst: **die humoral und neural angesteuerte Vasomotion** der großkalibrigen Arteriolen und die **spontane (autorhythmische) Vasomotion** in den kleinkalibrigen Gefäßabschnitten. Diese Durchmesseränderungen der Mikrogefäße betreffen sowohl die Gewebenutrition als auch den Transport der plasmatischen und zellulären Faktoren der Immunabwehr und sind die wichtigsten Stellglieder der Durchblutungsregulation in den Organen. Einschränkungen der arteriellen Vasomotionsbewegungen stellen eine der häufigsten Ursachen Mikrozirkulationsstörungen dar und beeinflussen alle Regenerations-, Restitutions- und kausalen Heilungsvorgänge.

Eine nachhaltige Behandlung aller Krankheitszustände, die mit Störungen der Mikrozirkulation einhergehen, insbesondere chronisch-entzündliche Erkrankungen, muss diesen Zusammenhängen Rechnung tragen. So werden ergänzend zu etablierten Therapiekonzepten zusätzliche (physikalische) Stimulation defizitärer Vasomotionsphänomene - wie sie im BEMER-Therapiesystem Anwendung findet - in meiner ärztlichen Praxis erfolgreich eingesetzt.

Wirkungen einer physikalischen Stimulierung der spontanen arteriolen Vasomotion auf Mikrozirkulation und Immunsystem bei Diabetes und Wundheilungsstörungen

Eine weit verbreitete Meinung ist, dass die Wunde eines Diabetespatienten schlecht heilt. Erfahrungen in der ärztlichen Praxis scheinen dies wegen des häufigen Auftretens von Wundheilungsstörungen v. a. bei älteren Diabetespatienten zu bestätigen. Stellt diese Meinung eine unumstößliche Tatsache dar, die hinzunehmen ist oder ist sie Ausdruck derzeit noch limitierter Therapieoptionen?

Voraussetzungen des Ablaufs von Latenzphase, Proliferationsphase und Regenerations- bzw. Reparationsphase einer ungestörten Wundheilung sind:

- gute Adaption der Wundränder,
- keine abakteriellen oder bakteriellen Wundinfektionen,
- stoffwechseladäquater Funktionszustand der Mikrozirkulation im umgebenden Gewebe und
- intakte immunologische Mechanismen (funktionstüchtige Makrophagen).

Sind diese Voraussetzungen nicht oder nur zum Teil gegeben, treten Wundheilungsstörungen auf. Für das Entstehen von Staphylokokkeninfektionen z. B. sind folgende Prädispositionen von Bedeutung [4]:

- Einschränkungen des Funktionszustandes der Mikrozirkulation,
- Diabetes mellitus,

- bestehende Hauterkrankungen und Ulzerationen,
- Virusinfektionen (Pneumonie),
- Störungen der Granulozyten- und Makrophagenfunktion,
- Störungen der humoralen Immunität.

Insbesondere bei älteren Menschen sind Störungen der Wundheilung nahezu in allen Fällen von Funktionseinschränkungen der Mikrozirkulation begleitet, welche nicht nur die Gewebenutrition betreffen (Diffusionsstörungen), sondern auch den Transport der zellulären und plasmatischen Faktoren der Immunabwehr und somit den Ablauf der ersten Schritte einer Immunreaktion. Derartige Störungen der Mikrozirkulation stellen in der Regel Verteilungsstörungen des Plasma-Blutzell-Gemischs in den mikrovaskulären Netzwerken dar. Hierbei spielen als wichtigste Regulationsmechanismen einer bedarfsgerechten Gewebedurchblutung die arteriolen Vasomotionen eine herausragende Rolle: Die neural oder humoral übergeordnet angesteuerte Vasomotion in den großkalibrigen Arteriolenabschnitten und v. a. die lokale, spontan autorhythmische

Die vorgestellten Messdaten wurden nach Anwendung eines bestimmten Behandlungsgerätes ermittelt und sind daher nicht auf beliebige andere Behandlungsgeräte übertragbar, v. a. nicht auf sog. Magnetfeldtherapiegeräte, denen die Autoren kritisch gegenüberstehen.

Vasomotion in den kleinkalibrigen Arteriolenabschnitten, welche den kapillären Netzwerken unmittelbar vorgeschaltet sind. Eine medikamentöse Beeinflussung defizitärer Vasomotionen ist nur im großkalibrigen Teil der Arteriole möglich, der mit entsprechenden Rezeptoren besetzt ist, nicht jedoch im kleinkalibrigen Arteriolenabschnitt. Hier besteht eine medikamentöse Therapielücke [4, 6, 9, 10, 11].

Da sich der kleinkalibrige Arteriolenabschnitt mit seiner lokal regulierten spontan-autorhythmischen Vasomotion im Fall einer defizitären Durchblutungsregulation der medikamentösen Übertragung chemischer Energie entzieht, bietet sich zur *physikalischen Energieübertragung* die Anwendung eines spezifisch-biorhythmisch definierten Stimulationsreizes für die spontane Vasomotion an, wobei das Ziel verfolgt wird, das *schwingungsfähige System kleinkalibrige Arteriole* formal-analog einem (gedämpften) Resonator in Richtung physiologischer Vasomotionsschwingungen anzuregen.¹

¹ Die vasomotorische Gefäßwandschwingung stellt physikalisch eine zusammengesetzte Schwingung dar, wobei sich deren Weg-Zeit-Funktion durch Fourier-Analyse in ihre harmonischen Teilschwingungen zerlegen lässt. Die zusammengesetzte Schwingung hat im physiologischen Bereich etwa 1–5 Schwingungsperioden (im Mittel 3) pro Minute. Im Stör- oder Krankheitsfall sind sowohl die Amplituden klei-

Tab. 1 Messwerte zu den Merkmalen Q_{ven} und I_{ges} [Mittelwerte und Standardabweichungen (s) in Klammern, prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag] im 27-tägigen Behandlungs- bzw. Beobachtungsintervall in der Kontrollgruppe und der Verumgruppe

	0. Tag	3. Tag	6. Tag	9. Tag	12. Tag	15. Tag	18. Tag	21. Tag	24. Tag	27. Tag
Q_{ven}	0	0,4	1,6	2,2	2,9	3,6	4,2	4,6	5,0	5,2
Kontrolle (%)		0,26	0,60	0,37	0,46	0,49	0,68	0,62	0,62	0,64
Q_{ven}	0	1,0	3,6	5,3	7,2	8,3	9,1	9,7	10,0	10,1
Verum (%)		(0,44)	(0,65)	(1,11)	(1,96)	(1,48)	(1,48)	(1,55)	(1,61)	(1,62)
I_{ges}	0	0,15	0,39	0,56	1,18	2,18	3,00	3,38	3,88	4,24
Kontrolle (%)		(0,12)	(0,16)	(0,22)	(0,47)	(0,89)	(1,27)	(1,19)	(1,16)	(1,17)
I_{ges}	0	0,25	3,20	4,48	6,08	7,57	8,26	9,10	9,86	10,29
Verum (%)		(0,12)	(0,46)	(0,53)	(0,88)	(1,48)	(1,31)	(1,36)	(1,45)	(1,51)

Tab. 2 Messwerte zum Merkmal Wundfläche A_W [Mittelwerte und Standardabweichungen (s) in Klammern. Prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag, die gleich 100% gesetzt wurden] im 27-tägigen Behandlungs- bzw. Beobachtungsintervall in der Kontrollgruppe und der Verumgruppe

	0. Tag	3. Tag	6. Tag	9. Tag	12. Tag	15. Tag	18. Tag	21. Tag	24. Tag	27. Tag
A_W	100	98,4	96,9	92,0	86,3	79,0	73,7	68,8	64,3	59,3
Kontrolle (%)		(1,16)	(1,44)	(2,37)	(3,03)	(4,63)	(5,90)	(6,92)	(8,38)	(9,02)
A_W	100	98,8	88,8	75,7	66,6	57,2	50,9	45,6	40,7	36,5
Verum (%)		(0,87)	(2,22)	(5,38)	(6,04)	(6,77)	(7,24)	(7,37)	(7,15)	(6,82)

Aufgabenstellung

Im Rahmen einer placebokontrollierten Untersuchungsreihe war an einer biome-trisch definierten Stichprobe aus älteren Diabetespatienten mit Wundheilungsstörungen und trophischen Hautläsionen mithilfe hochauflösender Untersuchungsmethoden zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß die komplementäre Anwendung einer biorhythmisch definierten physika-lischen Stimulation der spontanen arte-riolären Vasomotio-n zur Steigerung des therapeutischen Erfolgs etablierter The-ra-pie-konzepte bei der Behandlung von Wundheilungsstörungen beitragen kann. Welche therapeutische Relevanz hat ein derartiges Vorgehen und ist es zumindest komplementär-therapeutisch nutzbar?

ner als auch die Anzahl der Schwingungsperi-oden je Zeiteinheit dieser zusammengesetzten Schwingung verringert. In dieser Untersuchung wurden die Änderungen der entsprechenden Arterioldiameter (d) in der Zeit (t) vitalmikro-skopisch gemessen, also die Funktion d(t). Als Maß für den Funktionszustand der Vasomoti-on dient der Flächeninhalt unter der Einhüllen- den des Amplituden-Frequenz-Spektrums. Dies- es Vorgehen ist nicht zu verwechseln mit (sum- marischen) Bestimmungen der Änderungen des arteriolen Strömungsflusses Q in der Zeitein- heit t [Funktion Q(t)], z. B. mit Laser-Doppler- Methoden und deren Auswertungen.

Material und Methoden

In die Untersuchungen war eine Gesamtstichprobe aus 24 männlichen und weiblichen Patienten einbezogen, die im Unter-suchungszeitraum zur Wundversorgung ambulant konservativ betreut wurden (Nachsorge physiotherapeutisch und allgemeinärztlich):

- Alter: $65,3 \pm 3,2$ Jahre,
- Körpermasse: $78,4 \pm 2,9$ kg,
- Körperlänge $173,7 \pm 3,7$ cm,
- Geschlecht: 12 weibliche und 12 männliche Patienten.

Folgende Diagnosen bestanden:

- Zustand nach Abschluss einer unfallchirurgischen Behandlung, bei der eine verzögerte bzw. gestörte Wundheilung auftrat (komplizierte Frakturen – operative Eingriffe an Schenkelhals, Oberschenkel, Tibia und Fibula, Mittelfuß),
- therapieresistente Wunden mit Wundflächen zwischen 25 und 45 mm²,
- Indikation zur Wundnachsorge und ärztlicher Weiterbehandlung,
- Diabetes Typ II (eingestellt),
- koronare Herzkrankheit/Herzinsuffizienz (β -Rezeptorenblocker/ACE-Hemmer und Diuretika),
- arterielle Hypertension (altersgemäß eingestellt),

- keine perkutane transluminale Angioplastie oder andere entsprechende operative Maßnahmen.

Definition der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte GCP-konform. Nicht einbezogen waren Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz ab Stadium II.

Aus der Gesamtstichprobe $n_{ges}=24$ wurden unter Beachtung gleicher Anteile von männlichen und weiblichen Patienten zufällig (Zufallsgenerator) zwei gleichgroße Teilstichproben gebildet:

- *Kontrolle (Placebo)* $n=12$: praxisübliche Behandlung ohne zusätzliche physikalische Stimulierung der spontanen arteriolen Vasomotio-n (simulierte Gerätebedienung),
- *Verum* $n=12$: praxisübliche Behandlung mit zusätzlicher physikalischer Stimulierung der spontanen arteriolen Vasomotio-n.

Die zusätzliche physikalische Stimulierung der defizitären spontanen arteriolen Vasomotio-n erfolgte durch ein spezifisch biorhythmisch definiertes Reizsignal mittels eines elektromagnetischen Feldes sehr geringer Flussdichte (Flussdichten $\leq 100 \mu T$).²

² Handelsübliches, zertifiziertes Gerät Bemer Plus der Fa. Bemer International AG (Triesen, FL).

Die Zusatzbehandlung erfolgte im zeitlichen Abstand von 3 Tagen jeweils 2•12 min im Abstand von 2 h (Matte, Intensitätsstufe 3) im Zeitraum von etwa 11.00 Uhr bis etwa 18.00 Uhr. Der Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum betrug 27 Tage.

Die Messwerterhebungen erfolgten zu äquidistanten *Messzeitpunkten* im 27-tägigen Behandlungsintervall (am jeweiligen Messtag 1 Stunde nach der zweiten Behandlung, Verum und Kontrolle entsprechend): 0. Tag (Bestimmung der Ausgangswerte vor Beginn der zusätzlichen Behandlung), nachfolgend am 3. Tag, 6. Tag, 9. Tag, 12. Tag, 15. Tag, 18. Tag, 21. Tag, 24. Tag und am 27. Tag.

Die Erhebung der Messwerte erfolgte unter konstanten Randbedingungen:

- Messwerterhebungen im Liegen unter konstanten makrozyklatorischen und temperaturregulatorischen Randbedingungen,
- 2 Stunden vor den Untersuchungen kein Alkohol, kein Kaffee, Tee oder Cola-Getränk,
- mindestens 6 Stunden Schlaf täglich,
- keine biotrope Wetterlage im Beobachtungsintervall.

Als repräsentatives *Targetgewebe* für die Erfassung von Funktionsmerkmalen der Mikrozyklulation wurde die *Subkutis* ausgewählt:

- definierte subkutane Geweberegion (entsprechend der Wundregion unter Extremität, Oberschenkel, Fuß. Die Messungen erfolgten im Randbereich der Wunde etwa 8 mm vom Wundrand entfernt),
- Eindringtiefen: etwa 2,5–4,5 mm.

Die zur Therapiekontrolle eingesetzten Messmethoden waren nicht-invasiv [1, 4, 11]. Erfasst wurden im definierten Targetgewebe (Volumen $V=1200 \mu\text{m}^3$) zusammenhängende mikrozykluläre Netzwerke mit Gefäßdiametern $d \leq 200 \mu\text{m}$.³

³ Der Bereich der Mikrozyklulation umfasst Mikrogefäße mit Diametern $\leq 100 \mu\text{m}$. Zur besseren Orientierung über Zu- und Abströme ist zunächst ein größeres Beobachtungsfeld ausgewählt worden, in dem die Targetregion für die vitalmikroskopischen Messungen festgelegt wurde. Ferner war maßgebend, dass für Laser-Doppler-Referenzmessungen Gefäße mit Dia-

Z Gerontol Geriat 2013 · DOI 10.1007/s00391-013-0567-8
© Springer-Verlag 2013

R. Klopp · J. Schulz · W. Niemer · K. J. Ruhnau

Wirkungen einer physikalischen Stimulierung der spontanen arteriölen Vasomotion auf Mikrozyklulation und Immunsystem bei Diabetes und Wundheilungsstörungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Geprüft wurde, ob und in welchem Ausmaß die komplementäre Anwendung einer biorhythmisch definierten physikalischen Stimulierung der defizitären spontanen arteriölen Vasomotion zur Steigerung des therapeutischen Erfolgs etablierter Therapiekonzepte beitragen kann.

Material und Methoden. Dafür wurden im Rahmen einer placebokontrollierten Untersuchungsreihe an einer biometrisch definierten Stichprobe aus älteren Diabetespatienten mit Wundheilungsstörungen Messungen repräsentativer Merkmale des Funktionszustands der Mikrozyklulation und des Immunsystems mit hochauflösenden Untersuchungsmethoden vorgenommen (Intravitalmikroskopie, Reflexionsspektrometrie, Weißlichtspektroskopie in Kombination mit Laser-

Doppler-Mikroflussmessung). Die Übertragung des Stimulationssignals, entsprechend der physiologischen spontanen arteriölen Vasomotion, erfolgte durch ein elektromagnetisches Wechselfeld geringer magnetischer Flussdichte.

Ergebnisse. In einem 27-tägigen Behandlungs- bzw. Beobachtungsintervall konnte ein komplementär-therapeutischer Erfolg der angewendeten biorhythmisch definierten physikalischen Vasomotionsstimulation nachgewiesen werden.

Schlüsselwörter

Physikalische Therapie · Kardiovaskuläres System · Behandlung · Arteriole · Wundheilung

Effects of physical stimulation of spontaneous arteriolar vasomotion on microcirculation and the immune system in diabetes and impaired wound healing

Abstract

Background. Whether and to what extent the complementary use of a biorhythm-defined physical stimulation of insufficient spontaneous arteriolar vasomotion contributes to increasing the therapeutic success of established treatment concepts were examined.

Materials and methods. In a placebo-controlled study on a biometrically defined sample of older diabetes patients with impaired wound healing, measurements of representative features of the functional status of the microcirculation and the immune system were investigated using high-resolution methods (intravital microscopy, reflective spectrometry, white light spectroscopy com-

bined with laser Doppler microflow measurements). The stimulation signal corresponding to physiological spontaneous arteriolar vasomotion was transmitted using an electromagnetic alternating field of low magnetic flux density.

Results. During the 27-day treatment and observation period, a complementary treatment effect of the applied biorhythm-defined physical vasomotion stimulation could be detected.

Keywords

Physical therapy · Cardiovascular system · Treatment · Arterioles · Wound healing

Als jeweiliger Ausgangswert zum Messzeitpunkt $t=0$ ist bei jedem Patienten für vitalmikroskopische Messungen definiert worden: 60 blutzellperfundierte Knotenpunkte (Verzweigungsorte der Mikrogefäße) in einem zusammenhän-

genden Mikrogefäßnetzwerk mit Gefäßdiametern $d \geq 100 \mu\text{m}$.

Laser-Doppler-Mikrofluss-Messung und Weißlicht-Spektroskopie. Diese Methoden (LEA, Deutschland) dienen der Bestimmung spektrometrischer und dynamischer Merkmale in Mikrogefäßnetzwerken mit Gefäßdurchmessern $7 \mu\text{m} \leq d \leq 200 \mu\text{m}$. Angaben zur Validie-

metern bis etwa $200 \mu\text{m}$ aufgrund des Auflösungsvermögens dieser Systeme einzubeziehen sind.

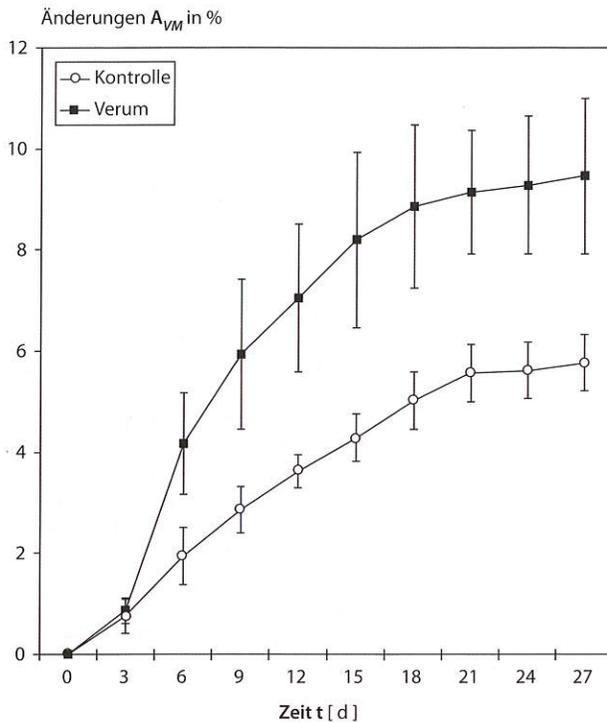


Abb. 1 ◀ Messwerte zum Merkmal Flächeninhalt unter der Einhüllenden des Amplituden-Frequenz-Spektrums der arteriolen Vasomotion A_{VM} (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag. Abszisse: Messzeitpunkte

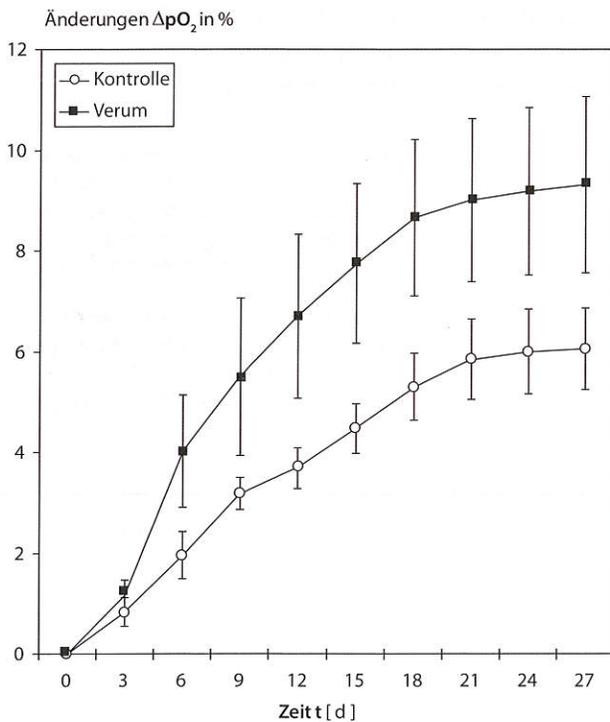


Abb. 2 ◀ Messwerte zum Merkmal venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag. Abszisse: Messzeitpunkte

nung und zu den Messvorschriften sind der Literatur zu entnehmen [3, 4, 12, 13].

Reflexionsspektrometrische Untersuchungseinheit. Dieses System (System Spex, USA) wurde durch ein handelsübliches Interface mit der mikroskopischen

Untersuchungseinheit kombiniert (Zeiss Axiovert, Deutschland; Nikon Diaphot, Olympus IMT-2, Japan) und ermöglicht in mikroskopischen Targetvolumina Relativmessungen von Konzentrationsänderungen anregbarer organischer Substanzen (computergestützte Spektrenauswer-

tung). Die Validierung der Methode und die Messvorschriften sind in der Literatur ausführlich dargestellt [7, 8].

Vitalmikroskopische Untersuchungseinheit. Als bildgebendes Messverfahren fand eine vitalmikroskopische Untersuchungseinheit im kombinierten Auflicht-Durchlicht-Verfahren mit sekundärer computergestützter Bildverarbeitung zur Untersuchung der subkutanen Mikrozirkulation Anwendung (Auflicht-Durchlicht-Mikroskope mit Prismengelenken zur Objektivankopplung, Zeiss, Deutschland; Nikon, Olympus, Japan). Zur Befunddokumentation dienten 35 mm-Cinefilm (Agfa-spezial, hochauflösend) und das Hochgeschwindigkeits-Kamerasystem ARRI (Arnold & Richter, Deutschland) mit einer Bildfolgefrequenz von 60 bis 90 Bildern pro Sekunde. Für die Bildzu-Bild-Analyse wurde das Überspielsystem Cipro (Cipro, USA) und das Computersystem IBAS 2000 (Interaktives Bild Analyse System Kontron, Deutschland; Software Mipron, Medical Image Processing) verwendet [4, 6, 11].

Die Erhebung der Messdaten erfolgte zu jedem Messzeitpunkt in der gleichen Geweberegion. Hierzu wurde die Messregion beim ersten Messzeitpunkt (0. Tag) markiert und das jeweilige Targetnetzwerk im Computer gespeichert. Die Mikrogefäßdarstellungen zu den nachfolgenden Messzeitpunkten sind am Computer mit dem Ausgangsbefund vom 0. Tag mittels eines digitalen Subtraktionsprogramms verglichen worden. Kriterium des Vergleichs war das geringste Differenzsignal (nahe Null).

Spezifische Auflichtmikroskopie. Es erfolgte eine spezifische Auflichtmikroskopie unter definierten Beleuchtungsbedingungen (Zeiss, Technival, D) zur computergestützten Ermittlung des Flächeninhaltes der Wunde (Planimetrie, [4]).

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

- Flächeninhalt unter der Einhüllenden des Amplitudenfrequenzspektrums der arteriolen (spontanen) Vasomotion A_{VM} , angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert zum Zeit-

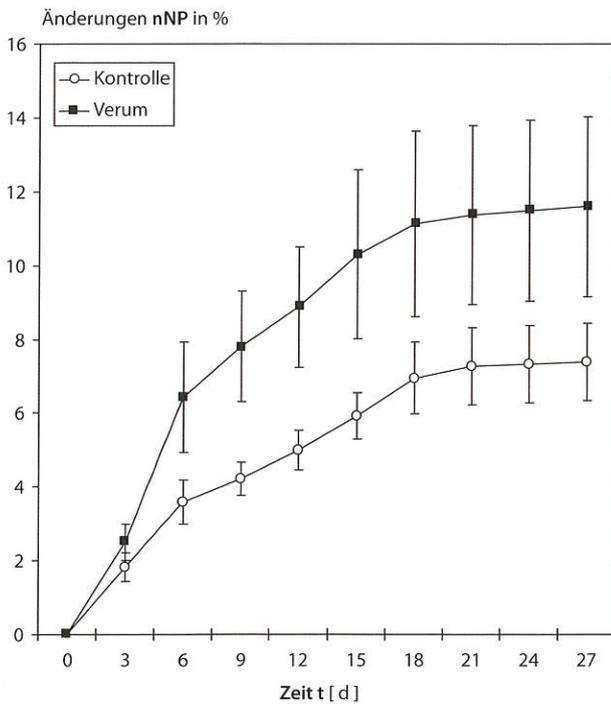


Abb. 3 ◀ Messwerte zum Merkmal Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte in einem definierten Netzwerk, nNP (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag. Abszisse: Messzeitpunkte

punkt $t=0$. Tag, der gleich Null gesetzt wurde. Methodisches Vorgehen:

- Ermittlung der Weg-Zeit-Funktion der arteriolen Gefäßwandschwingung durch exakte Messung der Gefäßdiameter an einem definierten Messort zu äquidistanten Messzeitpunkten (10/s),
- Fourier-Analyse der zusammengesetzten Schwingung,
- Darstellung des Amplituden-Frequenz-Spektrums und
- Bestimmung des Flächeninhaltes unter der Einhüllenden.
- venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 (Differenz der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in den zuführenden Arteriolen und abführenden Venolen des mikrovaskulären Targetnetzwerks), angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert zum Zeitpunkt $t=0$. Tag, der gleich Null gesetzt wurde.
- Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte nNP im definierten Netzwerk: Gezählt wird die Anzahl blutzellperfundierter Verzweigungsorte im definierten mikrovaskulären Netzwerk. Grenzströmungsgeschwindigkeit der roten Zellen $v_{RBC}=80 \mu\text{m/s}$. Die Auswertung er-

folgte in + oder - (verglichen mit dem definierten Ausgangswert $n=60$). Grenzfälle wurden mit +0,5 oder -0,5 bewertet.

- venulärer Strömungsfluss Q_{ven} : Blutzellstrom in definierten Venolen, angegeben als prozentuale Änderungen.
- Gesamtlänge aller Kapillaren in einem definierten Gewebavolumen l_{ges} , angegeben als prozentuale Änderung im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert zum Zeitpunkt $t=0$. Tag, der gleich Null gesetzt wurde.
- Anzahl der adhärenen weißen Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwandfläche A , $nWBC/A$, $A=18.000 \mu\text{m}^2$. Gezählt wurden am Endothel anhaftende weiße Blutzellen, die mindestens 25 s adhären.
- Wundfläche A_w : planimetrische Bestimmung des Flächeninhaltes der Wunde, angegeben als Änderungen in Prozent.

Die *statistische Auswertung* der erhobenen Messdaten erfolgte mithilfe eines parameterfreien Prüfverfahrens für kleine Stichproben. Zur Anwendung gelangte der Wilcoxon-Rangsummentest auf dem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$. Die kritischen Werte für T wurden der Literatur entnommen

[2]. Geprüft wurde in jeder Teilstichprobe Ausgangswerte zum Zeitpunkt $t=0$ versus Messwerte zu den nachfolgenden Messzeitpunkten. Ferner erfolgte ein Vergleich der Messdaten beider Teilstichproben zu gleichen Messzeitpunkten $t=t$.

Ergebnisse

Eine Vergleichbarkeit der Messdaten beider Teilstichproben (Kontrolle, Verum) war gegeben, da bei allen untersuchten Merkmalen am 0. Messtag keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Teilstichproben auftraten. Die statistische Prüfung der erhobenen Messdaten erbrachte signifikante Merkmalunterschiede bei allen untersuchten Merkmalen vom 6. Tag bis zum 27. Tag, sowohl beim Vergleich mit ihren jeweiligen Ausgangswerten als auch zwischen der Kontrollgruppe und der Verumgruppe.

Die **Abb. 1** zeigt die erhobenen Messdaten zum Vasomotionsmerkmal A_{VM} im 27-tägigen Behandlungs- bzw. Beobachtungsintervall (Mittelwerte und Standardabweichungen). Am 27. Tag wurden in beiden Teilstichproben die größten Merkmaländerungen festgestellt: Kontrolle $5,8 \pm 0,55\%$, Verum $9,5 \pm 1,54\%$ (Differenz 3,7%).

Die Graphen in der **Abb. 2** veranschaulichen die Messergebnisse zum Merkmal venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 (Mittelwerte und Standardabweichungen). Am 27. Tag wurden in der Kontrollgruppe Merkmaländerungen von $6,1 \pm 0,81\%$ festgestellt, in der Verumgruppe $9,3 \pm 1,75\%$ (Differenz 3,2%).

Die Messdaten zum Merkmal Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte sind als **Abb. 3** dargestellt. In der Kontrollgruppe betragen die Merkmaländerungen am 27. Tag $7,4 \pm 1,04\%$, in der Verumgruppe dagegen $11,6 \pm 2,45\%$ (Differenz 4,2%).

In der **Tab. 1** sind die Messergebnisse zu den Merkmalen venulärer Strömungsfluss Q_{ven} und Gesamtlänge aller Mikrogefäße im definierten Targetnetzwerk l_{ges} aufgelistet.

Die **Abb. 4 a, b** zeigt zur Veranschaulichung zwei vitalmikroskopische Befundbeispiele aus der gleichen Mikrogefäßregion am 0. Tag (a) und am 27. Tag (b) bei einem Patienten der Verumgruppe. Zu er-

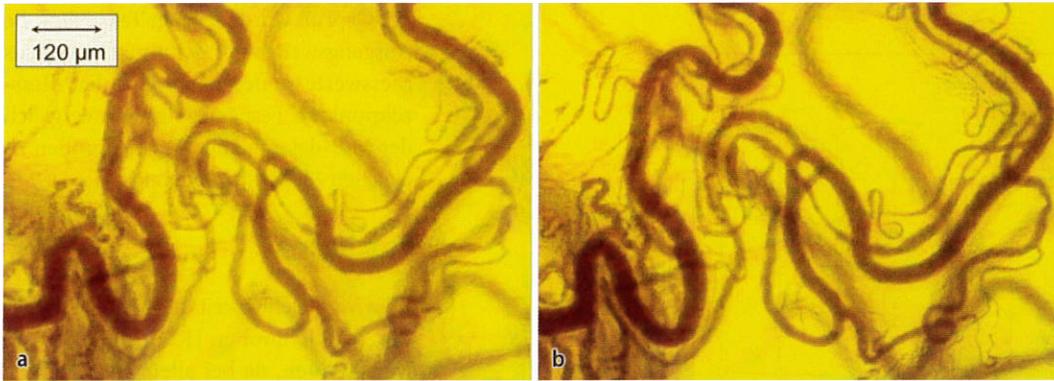


Abb. 4 ◀ Vitalmikroskopisches Befundbeispiel von einem Patienten der Verumgruppe. Ausschnitt aus dem subkutanen Targetnetzwerk: Arteriolen, Kapillaren, Venolen. Gleiche Mikrogefäßregion zu unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten: **a** 0. Tag vor komplementärer Behandlung. **b** 27. Tag nach 27-tägiger komplementärer Behandlung.

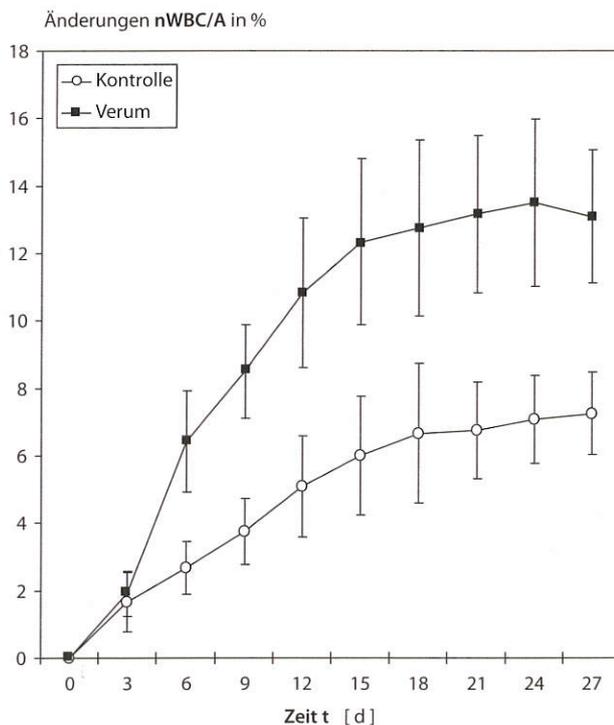


Abb. 5 ◀ Messwerte zum Merkmal Anzahl der adhären- den weißen Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwandfläche A, nWBC/A (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: prozentuale Änderungen im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag. Abszisse: Messzeitpunkte

kennen ist der verbesserte Verteilungs- stand des Plasma-Blutzell-Gemischs im mikrovaskulären Netzwerk nach komplementärer physikalischer Stimulation der spontanen arteriolen Vasomotion, d. h., es tritt eine Zunahme blutzellperfundierter kapillärer Strombahnen zutage.

In der **Abb. 5** sind die Messdaten zum immunologischen Merkmal Anzahl der adhären- den weißen Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwandfläche A, nWBC/A angegeben. In der Kontrollgruppe erreichten die Merkmaländerungen am 27. Tag ihren höchsten Wert ($7,3 \pm 1,22\%$, in der Verumgruppe am 24. Tag mit $13,5 \pm 2,47\%$. Am 27. Tag betrug die Differenz der Merkmaländerun-

gen zwischen Kontrollgruppe und Verumgruppe $5,8\%$.

Als **Abb. 6** zeigt das vitalmikroskopische Befundbeispiel eines venulären Mikrogefäßes von einem Patienten der Verumgruppe das vermehrte Adhäsionsverhalten weißer Blutzellen am 27. Tag (**b**) im Vergleich mit dem 0. Tag (**a**). Am 27. Tag sind zahlreiche adhären- de und teilweise bereits transmigrierende weiße Blutzellen im Wandbereich der Venole zu erkennen.

Die planimetrischen Messdaten zur Wundfläche A_W sind in der **Tab. 2** aufgeführt.

Am 27. Tag hatte sich die Wundfläche bei den Patienten der Kontrollgruppe um

$40,7\%$ verkleinert, bei den Patienten der Verumgruppe jedoch um $63,5\%$.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse weisen auf eine therapieoptimierende Wirkung der komplementär-therapeutisch angewendeten physikalischen Stimulation defizitärer spontaner arteriolen Vasomotion hin. Hinweise auf unerwünschte Wirkungen des komplementär angewendeten Gerätesystems wurden nicht erhalten.

Die größeren Verbesserungen der defizitären spontanen Vasomotion im subkutanen Targetgewebe (Merkmal A_{VM}) bei den Patienten, welche zusätzlich physikalisch mit einem spezifisch-biorhythmischen Reizsignal behandelt wurden, im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe haben eine verstärkte Sauerstoffausschöpfung im Gewebe zur Folge (Merkmal ΔpO_2). Dies ist auf die größere Zunahme blutzellperfundierter Knotenpunkte im Targetnetzwerk (Merkmal nNP) bei den Patienten der Verumgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe zurückzuführen, wodurch günstigere Diffusionsbedingungen bestehen (kürzere Diffusionswege). Bedenkt man, dass Mikro- zirkulationsstörungen zumeist Verteilungsstörungen des Plasma-Blutzell-Gemischs im mikrovaskulären Netzwerk darstellen, so kommt diesem Messergebnis eine besondere therapierelevante Bedeutung zu. Ob es sich bei der nachgewiesenen Zunahme blutzellperfundierter Kapillaren und der Zunahme der Gesamtlänge aller Mikrogefäße in der Targetregion (**Abb. 3**, **Tab. 1**) in jedem Fall um tatsächlich erfolgte Neoangiogenesen oder um Rekanalisierungen zuvor

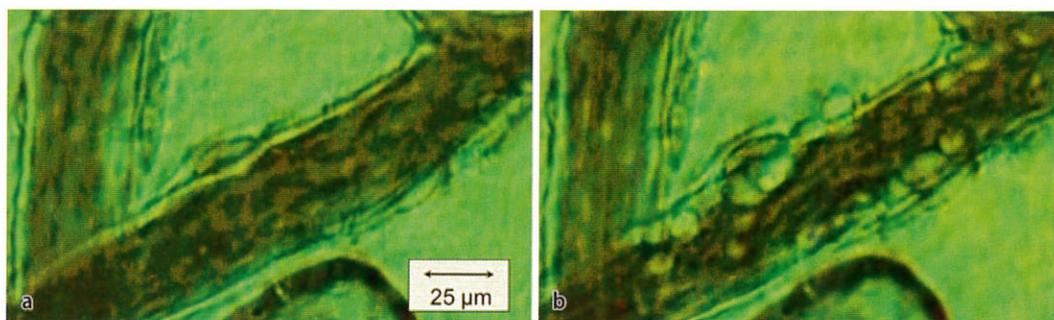


Abb. 6 ▲ Vitalmikroskopisches Befundbeispiel von einem Patienten der Verumgruppe. Ausschnitt aus dem subkutanen Targetnetzwerk: Venolenabschnitt von links unten nach rechts oben. Gleiche Venolenregion zu unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten: **a** 0. Tag vor komplementärer Behandlung, **b** 27. Tag nach 27-tägiger komplementärer Behandlung.

überwiegend plasma-perfundierter Gefäße handelt, kann nicht sicher beurteilt werden. Die angewendeten vitalmikroskopischen Untersuchungsmethoden lassen derartig differenzierte Aussagen nicht mit letzter Sicherheit zu.

Denkt man daran, dass Störungen der Mikrozirkulation oft in den Venolen beginnen, so verdient die signifikant höhere Zunahme des venulären Strömungsflusses (Merkmal Q_{ven}) bei den Patienten der Verumgruppe im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls eine besondere Beachtung.

Die Gründe für den bevorzugten Beginn von Mikrozirkulationsstörungen in Venolen sind vielfältig. Einer der wichtigsten Aspekte ist: Venuläre Gefäße weisen etwas größere Gefäßdiameter auf als ihre entsprechenden Arteriolenabschnitte, wodurch gemäß der Bernoulli-Gleichung in Venolen geringere Strömungsgeschwindigkeiten der Blutzellen im Vergleich mit den entsprechenden Arteriolenabschnitten resultieren. Aufgrund dessen besteht in Venolen ein höheres Risiko zur Ausbildung von Blutzellaggregationen (Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes) bei Strömungsverlangsamungen als in den Arteriolen und damit die Gefahr von Prästasen oder Stasen im Bereich des venulären Abstroms mit den bekannten Folgen für die vorgeschalteten Mikrogefäße.

Die stärkere Zunahme der venulären Stromstärke und die Perfusion einer größeren Anzahl von Mikrogefäßen bedeuten eine verbesserte Anpassung der Mikrozirkulation an sich ändernde Stoffwechselbedürfnisse (größere Regelbreite für die mikrozirkulatorische Reserve). Werden

die Messdaten zur Anzahl blutzellperfundierter Kapillaren, zur Gesamtlänge aller Mikrogefäße und zur venulären Stromstärke (Abb. 3, Tab. 1) im Zusammenhang betrachtet, so sind mikrovaskuläre Shunt-Perfusionen, welche mit Diffusionseinschränkungen einhergehen würden, als Ursache eines erhöhten venulären Strömungsflusses sehr unwahrscheinlich bzw. nahezu ausgeschlossen.

Die deutlicheren Verbesserungen des Funktionszustandes der subkutanen Mikrozirkulation im Randbereich der Wunden, die bei den Patienten der Verumgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe festgestellt wurden, werden als günstigere Voraussetzungen für Neoangiogenesis im Bereich des die Wunde umgebenden Hautgewebes angesehen (Merkmal I_{ges}).

Mit den verbesserten Fließbedingungen des Plasma-Blutzell-Gemischs in der Mikrozirkulation, insbesondere des Verteilungszustands, sind auch mikrohämodynamisch günstigere Randbedingungen für einen ungehinderten Ablauf zellulärer (und humoraler) Immunreaktionen verbunden, wie die Messdaten zum Merkmal $nWBC/A$ zeigen. Die im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei den Patienten der Verumgruppe vermehrten Adhäsionen weißer Blutzellen (signifikante Merkmalunterschiede) sind ein Indikator für verstärkte immunologische Aktivitäten im Gewebe des Wundrandes und finden ihren Niederschlag in einem verstärkten Wundheilungsprozess (Merkmal A_W).

Werden die Beträge der Merkmaländerungen in der Verumgruppe und ihre Differenzbeträge im Vergleich mit der Kontrollgruppe verglichen, so sind zwar kau-

sal-therapeutische Überlegungen ausgeschlossen, nicht jedoch eine komplementär-therapeutische Anwendung der physikalischen Stimulation der spontanen arteriolen Vasomotion, wie sie exemplarisch in der Verumgruppe zur Optimierung des therapeutischen Erfolgs etablierter Behandlungsmethoden vorgenommen wurde.

Die Interpretationen der erhaltenen Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang mit der internationalen Fachliteratur und eigenen Forschungsergebnissen, die in anderem Zusammenhang gewonnen wurden [4, 5, 9, 10, 11].

Fazit

- Schlussfolgernd wird festgestellt, dass durch den komplementär-therapeutischen Einsatz der angewendeten physikalischen Stimulation einer defizitären spontanen arteriolen Vasomotion der therapeutische Erfolg etablierter Therapiekonzepte zur Behandlung gestörter Wundheilungen gesteigert werden kann.
- Ein prophylaktischer oder komplementär-therapeutischer Einsatz des angewendeten Behandlungsgerätes auch bei anderen Zuständen einer eingeschränkten oder gestörten Mikrozirkulation erscheint erfolgversprechend.
- Eine Fortsetzung der Untersuchungen zur komplementär-therapeutischen Anwendung einer spezifisch-biorhythmisch definierten physikalischen Vasomotionsstimulation im Rahmen weiterführender klinischer Studien ist empfehlenswert.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Klopp

Institut für Mikrozirkulation
Berliner Str. 25, 16321 Bernau bei Berlin
imzber@gmail.com

Prof. Dr. J. Schulz

ICP Health Care, Max-Delbrück-Zentrum
Berlin-Buch
(vorm. Geriatriische Klinik Berlin-Buch)
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin-Buch

13. Wunder C, Brock RW, Krug A et al (2005) A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids, in early systemic inflammation. *Comp Hepatol* 4:1–8

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Klopp, J. Schulz, W. Niemer, K. J. Ruhнау geben an, dass die finanziellen Aufwendungen zur Durchführung der Untersuchungen zu zwei Dritteln vom Institut für Mikrozirkulation (Berlin) geleistet und zu einem Drittel durch Bemer International (Liechtenstein) unterstützt wurden. Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Agache P, Humbert P (2004) Measuring the skin. Springer, Berlin Heidelberg New York
2. Ferguson GA (1959) Statistical analysis in psychology and education. McGraw-Hill, New York
3. Fournell A, Scheeren TW, Schwarte LA (2003) Simultaneous, endoscopic measurement of microvascular oxygen saturation and laser-Doppler-flow in gastric mucosa. *Adv Exp Med Biol* 540:47–53
4. Klopp R (2008) Mikrozirkulation im Fokus der Forschung. *Mediquant, Triesen*, S 18–383
5. Klopp R, Niemer W, Fraenkel M, Weth A (2000) Effect of four treatment variants on the functional and cosmetic state of mature scars. *J Wound Care* 9(7):319–324
6. Klopp R, Schulz J, Niemer W (2007) Effects of the β -receptor blocker nebivolol on the functional state of microcirculation of elderly patients with primary arterial hypertension. *Eur J Ger* 9:31–38
7. Kölmel K F, Sennhenn B, Giese K (1990) Investigation of skin by ultraviolet remittance spectroscopy. *Br J Dermatol* 122:209–216
8. Lakowicz JR (1991–1997) Topics in fluorescence spectroscopy, Bd 1–5. Plenum, New York
9. Nilsson H, Aalkjaer C (2003) Vasomotion: mechanism and physiological importance. *Mol Interv* 3(2):79–89
10. Schmidt RF, Lang F, Thews G (2005) Physiologie des Menschen, 29. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 603–663
11. Tuma RF, Durán WN, Ley K (2008) Handbook of physiology. Microcirculation. Elsevier, Amsterdam
12. Walter B, Bauer R, Krug A et al (2002) Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by near infra-red laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir (Suppl)* 81:197–199