

ADJUVANTE ANWENDUNG DER PHYSIKALISCHEN VASOMOTIONSSTIMULATION ZUR KONDITIONIERUNG ÄLTERER PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS TYP II

R. Klopp¹, W. Niemer¹, J. Schulz², O. Marksteder³,
N. Abdulkerimova³, J. Basler⁴

¹ Institut für Mikrozirkulation, Forschungs-Campus Berlin-Buch

² ICP Health Care, Forschungs-Campus Berlin-Buch

³ Forschungs-Campus Berlin Buch und Institut Systemnoi BioKorrektzii,
Rep. Krim i.d. Russ. Föd.

⁴ Institut für Mikrozirkulation / IB-Hochschule Berlin

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. R. Klopp

Institut für Mikrozirkulation / ICP Health Care

Forschungs-Campus Berlin-Buch

Erwin-Negelein-Haus Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin, imzber@gmail.com

EINLEITUNG

Das Krankheitsbild Diabetes mellitus stellt eine tiefgreifende Störung des Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels dar und wird durch einen Mangel an Insulin oder eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit ausgelöst. Häufiger als der absolute Insulinmangel ist der relative Mangel an diesem Hormon (Typ II), wobei die Insulinkonzentrationen im Blut nicht selten sogar erhöht sein können, jedoch die Zielorgane weitgehend unempfindlich gegen das Hormon sind. Die Ursachen hierfür können genetische Defekte von Rezeptoren oder von Elementen intrazellulärer Signaltransduktion sein. Vielfach ist die Ursache eine Abnahme der Rezeptordichte (Down-Regulation) aufgrund permanent gesteigerter Insulinkonzentrationen. Patienten mit relativem Insulinmangel leiden häufig unter **Fettleibigkeit**, wodurch die Insulinempfindlichkeit der Peripherie herabgesetzt wird. Neben einer ungesunden Ernährung ist zumeist auch eine unzureichende altersgemäße körperliche Betätigung (**Bewegungsmangel**) festzustellen.

Als klinische Folgeerscheinungen kommt es durch Hyperlipidämie und vor allem durch Hyperglykämie zum Entstehen so genannter *Advanced Glycation Endproducts* (AGE), wobei sich Glukose an Proteine bindet und deren biochemische Eigenschaften ändert (z.B. wird Hämoglobin glykosyliert). Durch Glykosylierung und überschüssiges Bind-



Prof. Dr. med. R. Klopp



Dr. med. W. Niemer



Prof. Dr. med. J. Schulz



O. Marksteder



N. Abdulkerimova



J. Basler

egewebe, dessen Bildung durch AGE gefördert wird, treten pathologische Veränderungen an Gefäßwänden auf. Ferner wird durch überschüssiges Bindegewebe das Parenchym verdrängt. Die Folgen sind Durchblutungsstörungen in den Organen (periphere Durchblutungsstörungen im Sinn von Diffusionsstörungen, erhöhtes Herzinfarkt-Risiko, diabetische Nephropathie). Eine weitere Folge ist die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, welche durch die Nierenschädigungen ausgelöst wird. Weitere Spätschäden sind Katarakt und Neuropathie. Nicht zu vergessen ist eine verminderte Infektabwehr durch Behinderungen von Immunreaktionen aufgrund von Regulationsstörungen in der Mikrozirkulation (Verteilungsstörungen des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken), welche neben den plasmatischen Faktoren der Immunabwehr vor allem die zellvermittelte Immunität betreffen.

Im Hinblick auf die zunehmend immer weitere Verbreitung des Krankheitsbildes Diabetes mellitus Typ II sind Vorbeugung und rechtzeitige wirksame Behandlung geboten. Der relative Diabetes kann durch **Diät-Maßnahmen, Bewegungstherapie und orale Anti-Diabetika** behandelt werden (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM — Diabetes mellitus Typ II). [5, 18, 21, 22, 23]

AUFGABENSTELLUNG

Im Rahmen einer GCP-konformen Studie war in einem Behandlungsintervall von 30 Tagen an einer biometrisch definierten, hinreichend homogenen Stichprobe aus älteren, übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zu prüfen, in welchem Ausmaß eine definierte Bewegungstherapie neben diätetischen Maßnahmen eine physische Konditionierung bewirkt.

Denkt man daran, dass eine erfolgreiche Bewegungstherapie (und ein angestrebter vermehrter Abbau von Körperfett) ohne adäquate Mitbeteiligung der Mikrozirkulation und deren schrittweise erweiterter Regelbreite bei dem untrainierten Patientengut nicht möglich ist, so ist des weiteren zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß eine adjuvante Stimulation der defizitären arterio-lären Vasomotion (*Physikalische Gefäßtherapie*[®]) zur Steigerung des therapeutischen Erfolges der Bewegungstherapie beitragen kann.

Bei körperlicher Aktivität von Diabetikern und erst recht bei deren Bewegungstherapie war das Folgende zu beachten :

Bei körperlicher Aktivität gelangt Glukose auch ohne Insulin in die Muskelzellen, so dass die sportliche Betätigung eine sehr wirksame Therapiemaßnahme bei

(untrainierten) Diabetikern zur Absenkung erhöhter Blutglukosekonzentrationen ist. Als Folge ist ein geringerer Bedarf an oralen Anti-Diabetika oder Insulin zu beachten. Es besteht somit die Gefahr, dass bei Bewegungstherapie eine unveränderte Medikamentengabe zu einer Hypoglykämie mit ihren bekannten Folgen führen kann. Aufgrund dessen waren körperliche Aktivität, Kohlehydratzufuhr und Medikamentendosierung aufeinander abzustimmen.

MATERIAL UND METHODEN

In die Untersuchungen war eine Gesamtstichprobe aus 80 männlichen Patienten einbezogen ($N_{ges} = 80$), deren Konstitutionsdaten der Tabelle 1 zu entnehmen sind.

Zum Status des Patientengutes : Diabetes mellitus Typ II (eingestellt, orale Anti-Diabetika), adipös, multimorbide Patienten ohne gravierende pathol. Befunde (ambulant betreut), leichte Infekte (leichte bis mäßige Rhinitis, leichte bis mäßige Bronchitis), Defizite in der Lebensführung (ungesunde Ernährung, mangelnde Flüssigkeitszufuhr, Bewegungsmangel, mäßiger Abusus von Nikotin und Alkohol).

Tabelle 1. Konstitutionsdaten der Patienten

| Geschlecht | Alter in Jahren | Körperlänge in cm | Körpermasse in kg | BMI |
|------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| männl. | 77,6 (3,7) | 172,3 (4,1) | 87,4 (5,1) | ~ 29,43 |

Per Zufallsgenerator erfolgte eine Unterteilung der Gesamtstichprobe in zwei gleichgroße Teilstichproben : Teilstichprobe A (n = 40), Teilstichprobe B (n = 40).

Behandlung:

Anleitung zu einer gesunderhaltenden Lebensführung (Ernährungsumstellung, Verbesserung des Trinkverhaltens, Einschränkung des Abusus von Nikotin und Alkohol u.a.) sowie ergotherapeutische Maßnahmen. Im Mittelpunkt der Behandlung stand die Bewegungstherapie (2 Varianten).

Die Behandlung erfolgte in einem Zeitintervall von 30 Tagen.

Ziel der Behandlung war die physische Konditionierung der Patienten.

In den Teilstichproben (A und B) wurden zwei verschiedene Varianten der Bewegungstherapie angewendet (Tabelle 2).

Tabelle 2. Varianten der Bewegungstherapie

| | |
|------------------|---|
| Teilstichprobe A | Altersgemäße Spaziergänge, 2 x täglich je 2 Stunden. Zusätzlich 45 min Laufband täglich (entspr. leichtem Gehen). |
| Teilstichprobe B | Altersgemäße Spaziergänge, 2 x täglich je 2 Stunden. Zusätzlich 45 min Laufband täglich (entspr. leichtem Gehen). Ergänzend (adjuvante) Anwendung der Physikalischen Gefäßtherapie. |

Zur Laufbandbelastung:

Dauer 45 min. Laufbandneigung 5%, mittlere Laufbandgeschwindigkeit 0,8 bis 1,0 m/s (beginnend mit geringer Laufbandgeschwindigkeit, im Verlauf der 45-minütigen Behandlung in Stufen alle ca. 8min um 0,1m/s bis 0,2 m/s gesteigert).

Zur Physikalische Gefäßtherapie:

Handelsübliches, zertifiziertes Gerät der Fa. BEMER International FL, bei dem ein elektromagnetisches Feld geringer magnetischer Flußdichte zur Übertragung eines komplexen, biorhythmisch definierten Stimulationssignals zur Anregung defizitärer arteriöler Vasomotionen Anwendung findet.

BEMER Classic, 2 x täglich je 12 min (im zeitlichen Abstand von mindestens 3–4 h), Matte, Stufe 3.

Die **Messwerterhebungen** erfolgten im 30-tägigen Behandlungszeitraum zu äquidistanten Messzeitpunkten (Tabelle 3).

Tabelle 3. Messzeitpunkte

0.d — Erhebung der Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.
5.d, 10.d, 15.d, 20.d, 25.d, 30.d — im Behandlungszeitraum.

Messwerterhebungen stets zur gleichen Uhrzeit.

Für die Messungen wurden konstante temperaturregulatorische und makrozirkulatorische Randbedingungen eingehalten (RR, Hf, Atemfrequenz, Körpertemperatur Trec). Akklimatisierungszeit ca. 60 min. Keine biotrope Wetterlage im Behandlungszeitraum.

Zur Messung repräsentativer Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation in einem geeigneten Targetgewebe wurden nicht-invasive hochauflösende valide **Messverfahren** eingesetzt, so dass eine aussagefähige biometrische Analyse der erhaltenen Messdaten möglich war.

— Laser-DOPPLER-Mikroflußmessung in Kombination mit der Weißlicht-Spektroskopie (System LEA).

2 Eindringtiefen : 2–3 mm / Subkutis, 6–8 mm Skelettmuskel.

Erfasst werden zusammenhängende Mikrogefäßnetzwerke (Arteriolen, Kapillaren, Venolen).

Bestimmung spektrometrischer und mikrohämodynamischer Merkmale in definierten Mikrogefäßnetzwerken mit Gefäßdurchmessern $d \leq 200 \mu\text{m}$.

Techn. Daten des angewendeten Meßsystems :

Lightguide Separation 2000 μm und 8000 μm , Wavelengthrange 500–630 nm (Separation 1 nm) und 650–795 nm (Separation 1 nm), Laser Wavelength 830 nm.

Targetregion der Messungen:

Linke Wade, Musculus gastrocnemius (med.) / Subkutis und Skelettmuskulatur.

Merkmale:

— Anzahl der bluzellperfundierten Knotenpunkte nNP.

— Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung $\Delta p\text{O}_2$,
— Mikrozirkulatorischer Strömungsfluss der roten Blutzellen (arteriöler) QRBC.

— Anzahl vollständiger spontaner arteriöler Vasomotionsschwingungen pro Minute n_{asv}/t (def. Maxima–Minima, def. Wendepunkte der Weg–Zeit–Funktion).

Bei diesen Messungen wurde von den Beträgen der Schwingungs–Amplituden abgesehen.

— **Intravitalmikroskopie** (ZEISS, OLYMPUS. Komb. Aufsicht-Durchlicht-Verfahren mit computergestützter Bildverarbeitung/ KONTRON). Targetregion Subkutis.

Merkmal:

— Anzahl der adhärenenden weißen Blutzellen an einer definierten Venolen-Innenwandfläche $A=18000 \mu\text{m}^2$, nWBC/A.

Angaben zur Validierung der eingesetzten Meßverfahren sind der Literatur zu entnehmen. [1, 2, 4, 6, 7, 16, 17, 19, 20, 24, 25]

— **Subjektive Bewertung des Behandlungserfolges** durch die Patienten am 30.d gem. eines Fragebogens (quantitative Zuordnung der Antworten), Tabelle 4.

Gezählt wurden die Antworten je Teilstichprobe, welche quantitativ ausgewertet wurden.

Tabelle 4. Fragebogen zur subjektiven Bewertung des Behandlungserfolges am 30.d

| Subj. Bewertungskriterien | quant. Zuordnung |
|---|------------------|
| Ich fühle mich deutlich besser und leistungsfähiger | +3 |
| Ich fühle mich besser und leistungsfähiger | +2 |
| Ich fühle mich etwas besser | +1 |
| Ich spüre keine Veränderung meiner Leistungsfähigkeit | 0 |
| Ich fühle mich etwas schlechter | -1 |
| Ich fühle mich schlechter und schwächer | -2 |
| Ich fühle mich deutlich schlechter und schwächer | -3 |

— Bestimmung der **Wegstrecke der täglichen Spaziergänge, welche ermüdungsfrei zurückgelegt werden konnte** (quantitative Auswertung).

Zum Zeitpunkt 0.d betrug diese Wegstrecke bei den Patienten beider Teilstichproben ca. 550 m bis 750 m.

Zur **biometrischen Analyse** der erhaltenen Messdaten fand ein international anerkanntes parameterfreies Prüfverfahren mit hoher Trennschärfe Anwendung. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem WILCOXON-Rangsummentest ($\alpha = 5\%$).

Die kritischen Werte für T sind in der Literatur veröffentlicht. [3]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Vergleicht man die Konstitutionsdaten der behandelten Patienten, welche am 0. Tag vor Behandlungsbeginn erhoben wurden, mit jenen, welche am 30. Tag in beiden Teilstichproben ermittelt wurden, so zeigt sich eine deutliche Abnahme der Körpermassen in beiden Teilstichproben (Tabelle 5). Die festgestellte Reduktion der Körpermasse ist bei der Teilstichprobe B stärker als in der Teilstichprobe A ausgeprägt. Der *body mass index* (BMI) sinkt bei der Teilstichprobe A von 29,43 am 0. Tag auf den Wert 28,2 am 30. Tag. Bei der Teilstichprobe B wird eine Abnahme des BMI am 30. Tag auf 26,3 ermittelt.

Tabelle 5. Konstitutionsdaten der Patienten am 30.d

| Teilstichprobe A | | | | |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------|
| Geschlecht | Alter in Jahren | Körperlänge in cm | Körpermasse in kg | BMI |
| männl. | 77,6 (3,7) | 172,3 (4,1) | 83,7 (4,3) | ~ 28,2 |
| Teilstichprobe B | | | | |
| Geschlecht | Alter in Jahren | Körperlänge in cm | Körpermasse in kg | BMI |
| männl. | 77,6 (3,7) | 172,3 (4,1) | 78,2 (3,6) | ~ 26,3 |

Die Ermittlung der Wegstrecke, die ermüdungsfrei von den Patienten beider Teilstichproben zurückgelegt werden konnte, führte ebenfalls zu signifikanten Unterschieden zwischen beiden Teilstichproben. Im Vergleich mit der Wegstrecke am 0.Tag (100%) nahm bei der Teilstichprobe A die Strecke nur bis auf 130 % zu, bei der Teilstichprobe B dagegen bis auf 172 %. Dies weist auf eine signifikant größere physische Konditionierung bei den Patienten der Teilstichprobe B hin (Abbildung 1).

Die Tabelle 6 informiert über die rhino-pharyngologischen Befunde der infektxponierten Patienten am 0. Tag und am 30. Tag in beiden Teilstichproben.

Tabelle 6. Rhino-pharyngologische Befunde (Anzahl der Befunde je Teilstichprobe)

| Teilstichprobe A | | |
|------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | mäßige bis leichte Rhinitis | keine bis sehr leichte Rhinitis |
| Anzahl am 0.d | 36 | 4 |
| Anzahl am 30.d | 24 | 16 |
| Teilstichprobe B | | |
| | mäßige bis leichte Rhinitis | keine bis sehr leichte Rhinitis |
| Anzahl am 0.d | 35 | 5 |
| Anzahl am 30.d | 13 | 27 |

Die Messergebnisse zum Adhäsionsverhalten weißer Blutzellen (Merkmal nWBC/A, Abbildung 2) stehen in beiden Teilstichproben im Einklang mit den rhino-pharyngologischen Befunden (Tabelle 6). Die Anzahl adhärerender weißer Blutzellen steigt im Vergleich mit der Teilstichprobe A bei der Teilstichprobe B am 10. Tag signifikant stärker an, um anschließend bei Teilstichprobe B bis zum 30. Tag rascher auf geringere Werte abzusinken. Dies ist Ausdruck des unterschiedlichen Ausmaßes der (zellulären) Immunreaktionen im Targetgewebe in beiden Teilstichproben. Im Vergleich mit der Teilstichprobe A verfügten die Patienten der Teilstichprobe B über eine effektivere Infektabwehr.

Von besonderer Bedeutung sind die in der Wadenmuskulatur erhobenen Messdaten zum Funktionszustand der Mikrozirkulation in diesem Gewebe (Abbildungen 3, 4 und 5).

Im Vergleich mit den Ausgangswerten am 0. Tag (= 0%) erhöhte sich der mikrozirkulatorische Strömungsfluss der roten Blutzellen (Merkmal Q_{RBC}) am 30. Tag bei der Teilstichprobe A signifikant um 22,9%, bei der Teilstichprobe B um 34,7%. Zu gleichen

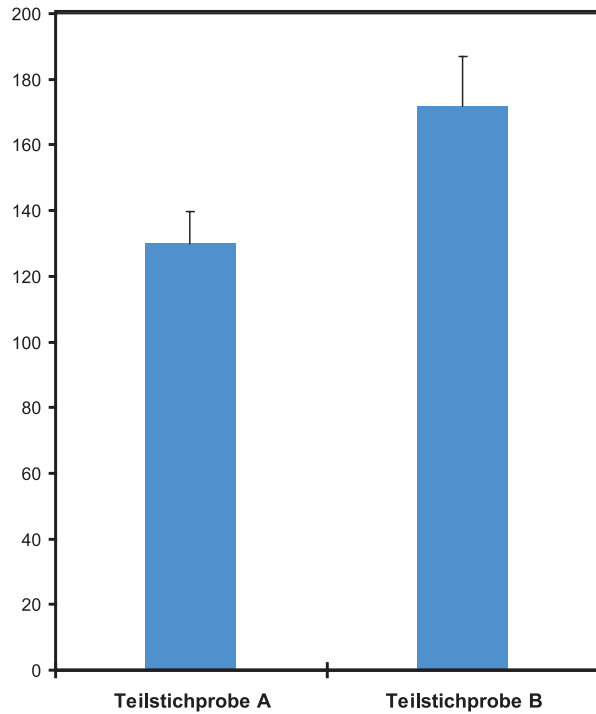


Abb. 1. Prozentuale Änderung der Wegstrecke, die am 30 Tag von den Patienten der Teilstichproben A und B ermüdungsfrei zurückgelegt werden konnte (nach subjektiven Angaben der Patienten). Die Ausgangswerte am 0. Tag (vor Behandlung) wurden gleich 100% gesetzt.

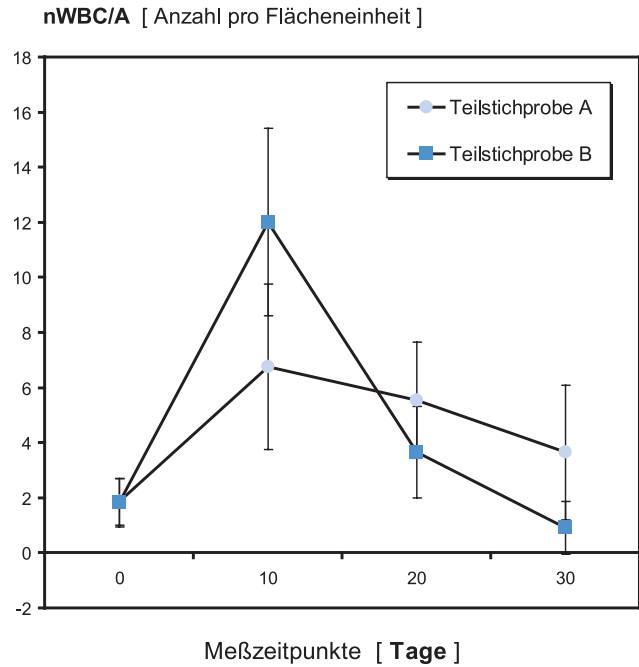


Abb. 2. Anzahl adhärerender weißer Blutzellen nWBC an einer definierten Venoleninnenwand-Fläche A, nWBC/A (Mittelwerte und Standardabweichungen). Targetgewebe Subkutis. Ordinate: Anzahl pro Definitionsfläche. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

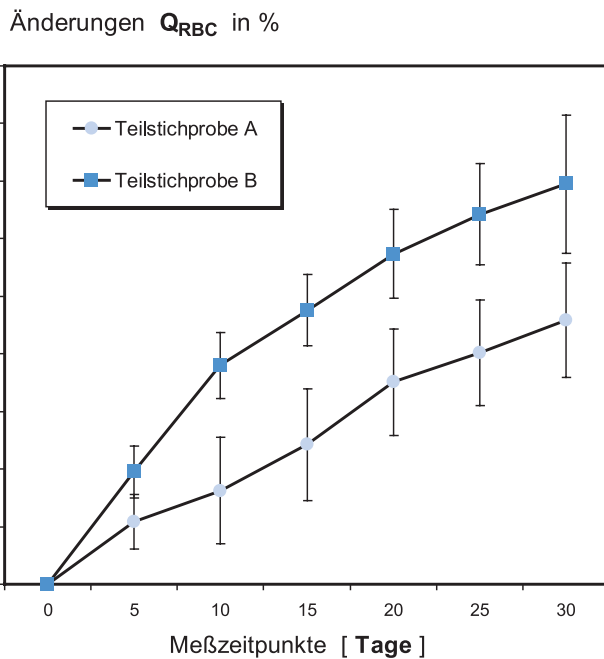


Abb. 3. Strömungsfluss der roten Blutzellen in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur, QRBC (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Änderungen in Prozent. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

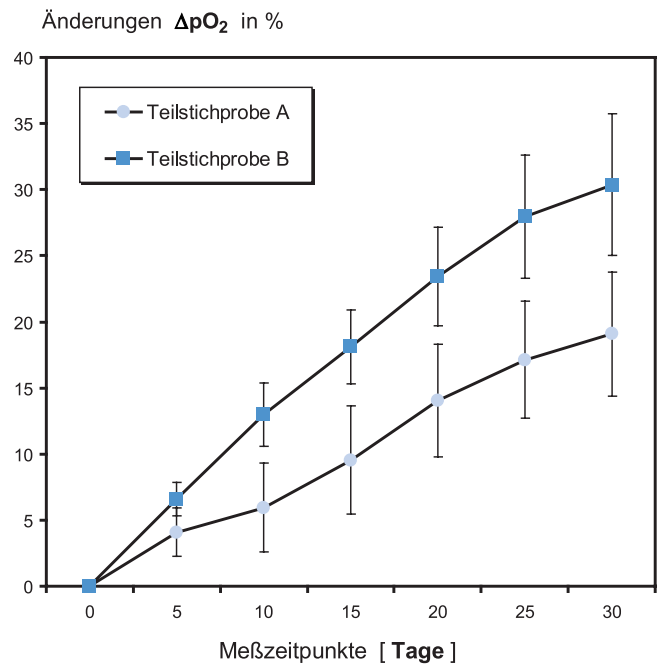


Abb. 4. Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Änderungen in Prozent. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

Messzeitpunkten trat beim Vergleich zwischen beiden Teilstichproben ein metabolisch wirksamer signifikanter Merkmalunterschied vom 5. Messtag bis zum 30. Messtag auf.

Die venolenseitige Sauerstoffausschöpfung (Merkmal ΔpO_2) vergrößerte sich bei der Teilstichprobe A am 30. Tag signifikant um 19,1%, bei den Patienten der Teilstichprobe B sogar um 30,4%. Zu gleichen Messzeitpunkten war beim Vergleich der Messdaten zwischen beiden Teilstichproben vom 5. Messtag bis zum 30. Messtag ein signifikanter Merkmalunterschied feststellbar. Dies weist auf eine deutlich höhere Stoffwechselaktivität in der Wadenmuskulatur insbesondere bei den Patienten der Teilstichprobe B hin.

Nach derzeitigem Kenntnisstand im Fachgebiet sind Merkmaländerungen von Q_{RBC} und ΔpO_2 ohne adäquate Änderungen der spontanen arteriölen Vasomotion, welche die Entmischungphänomene zwischen Blutplasma und Blutzellen und damit den Verteilungszustand des Blutes in den mikrovaskulären Netzwerken determiniert, nicht vorstellbar. Die Messdaten zum Merkmal „Anzahl der spontanen arteriölen Vasomotionsschwingungen pro Minute, n_{asv}/t “ zeigen ein korrespondierendes Verhalten zu den Merkmalen Q_{RBC} und ΔpO_2 (Abbildung 5). Die Anzahl der spontanen Vasomotionsschwingungen pro Minute

erhöhte sich bei den Patienten der Teilstichprobe A von 0,8 am 0. Tag bis auf den Wert 1,1 am 30. Tag. Bei den Patienten der Teilstichprobe B wirkte sich die zusätzliche Stimulierung der spontanen arteriölen Vasomotion durch die Physikalische Gefäßtherapie therapieoptimierend aus; die Anzahl der Vasomotionsschwingungen pro Minute wurde von 0,7 am 0. Tag bis auf 1,6 am 30. Messtag gesteigert. Der Merkmalunterschied zwischen beiden Teilstichproben ist signifikant.

Die Abbildung 6 zeigt ein vitalmikroskopisches Befundbeispiel vom Target-gewebe Wadenmuskulatur eines Patienten der Teilstichprobe B. Man erkennt die deutliche Zunahme der blutzellperfundierten Kapillaren, wodurch kürzere Diffusionsstrecken bewirkt werden und damit eine größere Anpassungsbreite der Mikrozirkulation an die Stoffwechselbedürfnisse des zu versorgenden Gewebes. Ein gleichgerichtetes Merkmalverhalten wurde in der Subkutis beobachtet (Abbildung 7).

Im Einklang mit den erhobenen mikrozirkulatorischen Merkmaländerungen steht die subjektive Bewertung des Behandlungserfolges durch die Patienten beider Teilstichproben am 30. Behandlungstag (Abbildung 8). In beiden Teilstichproben ist eine positive Einschätzung gegeben worden. Bei Teilstichprobe A wurde der Wert 1,93 ermittelt, bei Teilstichprobe B der Wert 2,38 (signifikanter Unterschied).

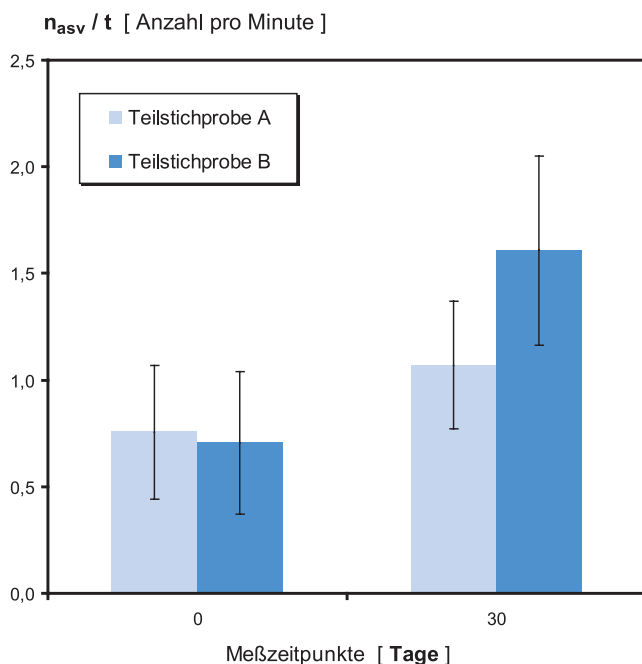


Abb. 5. Anzahl der spontanen autorhythmischen arteriölen Vasomotionsschwingungen pro Minute n_{asv}/t in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Anzahl pro Minute. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

Abschließend soll Erwähnung finden, daß bei der Mehrzahl der Patienten in Teilstichprobe A die orale Anti-Diabetika-Applikation reduziert werden konnte. Bei der Teilstichprobe B konnte bei einigen Patienten darüber hinaus auf orale Anti-Diabetika verzichtet werden (regelmäßige Kontrollen der Blutzucker-Werte).

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie legen die folgenden Schlussfolgerungen nahe:

Neben einer Umstellung der Lebensführung hat insbesondere die Bewegungstherapie zur (physischen) Konditionierung der behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II beigetragen. Die Folgen für die behandelten Patienten waren eine gesteigerte Leistungsfähigkeit, eine höhere Lebensqualität und eine teilweise Reduktion der oralen Medikation.

Im Rahmen der Bewegungstherapie hat sich die adjuvante Stimulation der spontanen arteriölen Vasomotion (Physikalische Gefäßtherapie) als therapieoptimierend erwiesen. Dies beweisen der vermehrte Abbau von Körperfett, die stärker erweiterte mikrozirkulatorische Regelbreite und die damit verbundene größere physische Leistungsfähigkeit sowie die effizientere Infektabwehr.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigen die Resultate vorangegangener Studien. [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]

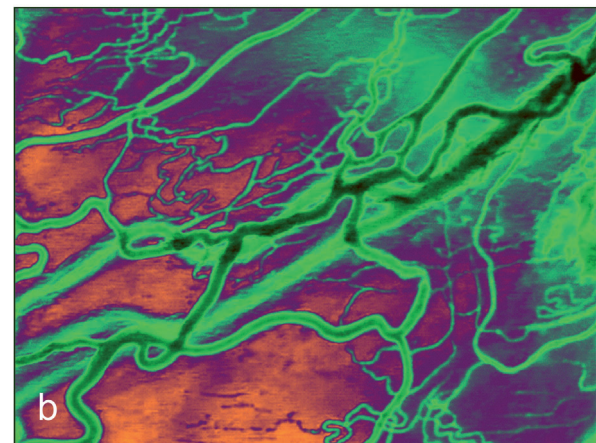
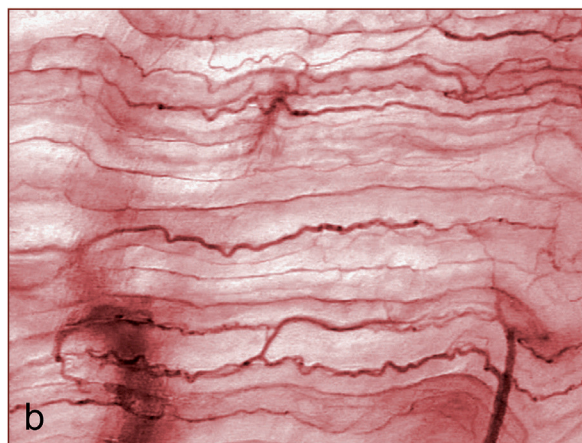
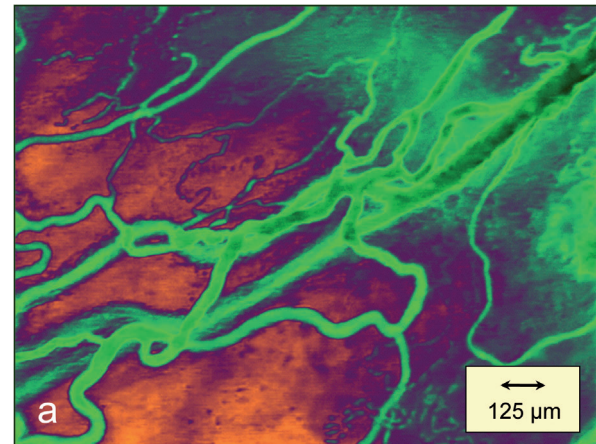
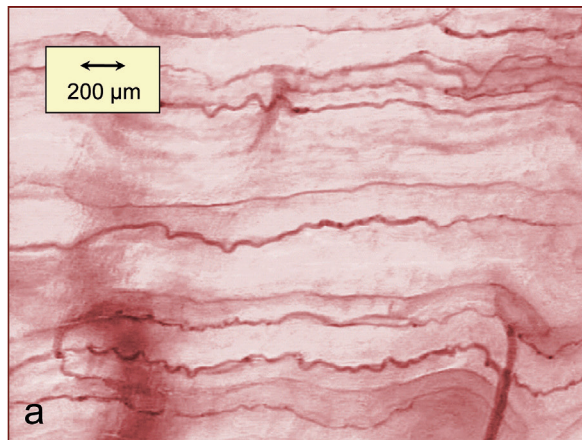


Abb. 6. Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur am 0. Tag und am 30. Tag bei einem Patienten der Teilstichprobe B. Vitalmikroskopisches Befundbeispiel (Arteriolen, Kapillaren, Venolen), Pseudofarbttransformation der Primärabbildungen (die blutzellperfundierte Mikrogefäße sind rot markiert).

Abb. 7. Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken der Subkutis am 0. Tag und am 30. Tag bei einem Patienten der Teilstichprobe B. Vitalmikroskopisches Befundbeispiel (Arteriolen, Kapillaren, Venolen), Pseudofarbttransformation der Primärabbildungen (die blutzellperfundierte Mikrogefäße sind grün markiert).

LITERATUR

1. AALKJAER C., H. NILSSON. Vasomotion: cellular background for the oscillator and for the synchronization of smooth muscle cells. *Br.J. of Pharmacology* 2005; 144: 605–616
2. AGACHE P., PH. HUMBERT. *Measuring the skin.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2004.
3. FERGUSON G.A. *Statistical Analysis in Psychology and Education.* McGraw-Hill, New York 1959.
4. FOURNELL A., T.W. SCHEEREN, L.A. SCHWARTE. Simultaneous, endoscopic measurement of microvascular oxygen saturation and Laser-Doppler-flow in gastric mucosa. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 540: 47–53
5. KLOPP R. *Mikrozirkulation im Fokus der Forschung.* Mediquant-Verlag AG, Triesen (1. Auflage 2008), 2. Auflage in Vorbereitung.
6. KLOPP R. Klinische Untersuchungen zur physikalischen Stimulierung der gestörten autorhythmischen und zentral angesteuerten arteriolen Vasomotion bei Patienten mit Regulationsdefiziten der Organdurchblutung. *Int. Symp. on Vascular Innovations, Budapest 2010, Book p. 8–9.*
7. KLOPP R., J. SCHULZ, W. NIEMER. Effects of the β -receptor blocker nebivolol on the functional state of microcirculation of elderly patients with primary arterial hypertension. *Eur. J. Ger.* 2007; 9 : 31–38
8. KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ. Effects of physical stimulation of spontaneous arteriolar vasomotion in patients of various ages undergoing rehabilitation. *Compl. Integr. Med.*; 10 Suppl 2013 : 515–521.
9. KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ, K.J. RUHNAU. Influence of a specific, biorhythmically defined physi-

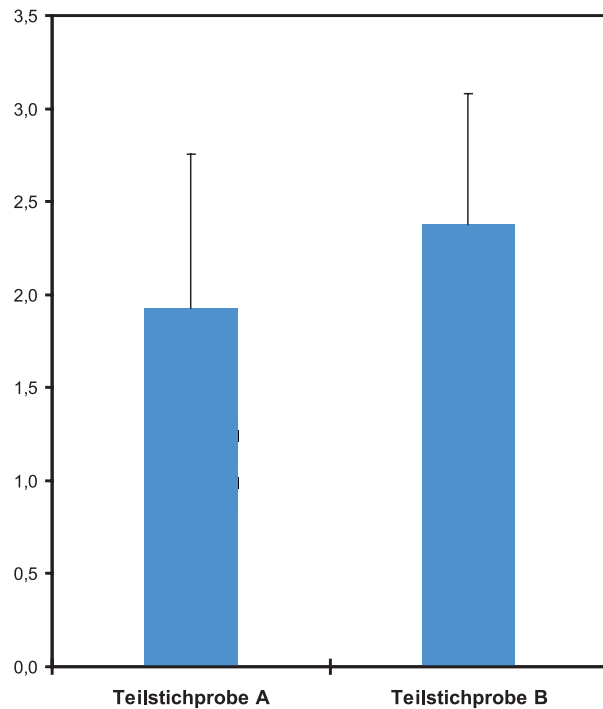


Abb. 8. Subjektive Bewertung des Behandlungserfolges durch die Patienten der Teilstichproben A und B am 30. Tag (gem. quantitativer Zuordnung der Antworten von +3 bis -3).

cal stimulus on deficient vasomotion in small-caliber arterioles in the subcutis in patients with diabetic polyneuropathy. *Compl. Integr. Med.*; 10 Suppl 2013 : 523–529.

10. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ.** Complementary-therapeutic stimulation of deficient autorhythmic arteriolar vasomotion by means of a biorhythmically physical stimulus on the microcirculation and the immune system in 50-year-old rehabilitations patients. *Compl. Integr. Med.*; 10 Suppl 2013 : 531–539.
11. **KLOPP R., W. NIEMER, W. SCHMIDT.** Effects of various physical treatment methods on arteriolar vasomotion and microhemodynamic functional characteristics in case of deficient regulation of organ blood flow. Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Compl. Integr. Med.*; 10 Suppl 2013: 541–549.
12. **SCHULZ J., S. HEYMANN, U. FUCHS, M. STURM, R. KLOPP.** Individuelle systemische Biokorrektur — adjuvantes Behandlungsverfahren beim Diabetes mellitus Typ II. *Archiv euromedica*3, 2; 2013: 40–44.
13. **KLOPP R., J. SCHULZ, W. NIEMER, K.J. RUHNAU.** Wirkungen einer physikalischen Stimulierung der spontanen arteriölen Vasomotion auf die Mikrozirkulation und das Immunsystem bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Wundheilungsstörungen. *Europ. J. of Geriatrics*, 47, Heft 5, 2014: 415–423.
14. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ.** Änderungen des Funktionszustandes der Mikrozirkulation durch eine adjuvante Biokorrektur-Behandlung bei Patienten mit

Diabetes mellitus Typ II. *Archiv euromedica*4, 1, 2014: 36–44.

15. **KLOPP R., W. NIEMER, J. SCHULZ, O. MARKSTEDER, N. ABDULKERIMOVA.** Untersuchungen zu Wirkungen adjuvanter Behandlungsmaßnahmen (Biokorrektur und Physikalische Gefäßtherapie) auf den Funktionszustand der Mikrozirkulation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie. *Archiv euromedica* 4,2, 2014 : 27–37.
16. **KÖLMEL K.F., B. SENNHENN, K. GIESE.** Investigation of skin by ultraviolet remittance spectroscopy. *Brit. J. Dermatol.* 122, 1990: 209–216.
17. **LAKOWICZ, J.R.** Topics in Fluorescence Spektroskopie. Plenum Press, New York, London, Vol. 1 – 5, 1991 – 1997.
18. **LODISH H., D. BALTIMORE, A. BERK, S.L. ZIPURSKY, P. MATSUDAIRA, J. DARNELL.** Molekulare Zellbiologie. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 2. Auflage 1996.
19. **NILSSON H., C. AALKJAER.** Vasomotion — mechanismus and physiological importance. *Molekular Interv.* 3,2, 2003: 79–89.
20. **ROSSI M., A. CARPI, F. GALETTA, F. FRANZONI, G. SANTORO.** Skin vasomotion investigation. *Biomedicine Pharmacotherapy* 62,8, 2008: 541–545.
21. **SCHARTEL M., M. GESSLER, A. VON ECKARDSTEIN.** Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. Elsevier, Urban & Fischer, München, 1. Auflage 2009.
22. **SCHMIDT R.F., F. LANG, G. THEWS.** Physiologie des Menschen. Springer, Heidelberg, 29. Auflage 2005.
23. **TUMA R.F., W.N. DURÁN, K. LEY.** Handbook of Physiology. Microcirculation. Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Francisco, Sydney, Tokyo, 2008.
24. **WALTER B., R. BAUER, A. KRUG, TH. DERFUSS, D. TRACHEL, N. SOMMER.** Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by near infra-red laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir. Suppl* 81, 2002: 197–199.
25. **WUNDER C., R.W. BROCK, A. KRUG, N. ROEWER, O. EICHELBRÖNNER.** A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids in early systemic inflammation. *Comp. Hepatol.* 4, 2005: 1–8.