

# Die Mikrozirkulation im Fokus der Forschung

© Rainer-Christian Klopp, Prof.Dr.med.  
Institut für Mikrozirkulation  
im Forschungs-Campus Berlin-Buch  
Deutschland

---

## Einleitung

Ohne profunde Vorstellungen über biomechanische Gesetzmäßigkeiten des strömenden Blutes im Blutkreislauf sind physiologische Betrachtungen und ihre daraus folgenden klinischen Schlußfolgerungen nicht möglich.

Betrachtet man den Blutkreislauf insgesamt, so besteht zwischen der Blutströmung in Blutgefäßen mit Durchmessern  $> \sim 100 \mu\text{m}$  und der Blutströmung in Blutgefäßen mit Durchmessern  $< 100 \mu\text{m}$  ein fundamentaler biophysikalischer Unterschied, welcher durch die REYNOLDS-Zahl  $Re$  definiert ist. Sie gibt das Verhältnis von Trägheitskraft und Zähigkeitskraft in Strömungen an und ist die wichtigste Ähnlichkeitskennzahl für reibungsbehaftete Strömungsvorgänge, wie z.B. des Blutes.

$$Re = \frac{v \cdot l}{\eta}$$

Hierin ist  $v$  die Strömungsgeschwindigkeit,  $l$  charakteristische Länge und  $\eta$  die kinematische Zähigkeit des Strömungsmediums (Blut).

Ist  $Re > 1$ , so betrifft dies die Makrozirkulation (Arterien und Venen); ist  $Re < 1$ , so betrifft dies die Mikrozirkulation (Arteriolen, Kapillaren, Venolen). Im Bereich der Mikrozirkulation ändert das Blut somit seine Fließeigenschaften als Folge bestimmter Entmischungsphänomene des Plasma-Blutzell-Gemisches, wodurch die enormen peripheren Strömungswiderstände überwunden werden und ein Blutkreislauf überhaupt erst möglich wird.

In der Makrozirkulation wird durch die Kontraktionskraft und die myokardiale Kontraktilität der Herztätigkeit (Schlagvolumen  $SV$  und Herzfrequenz  $Hf$ ) ein bestimmtes Herzminutenvolumen  $HMV$  im Gefäßsystem bewegt, wodurch das notwendige Druckgefälle zwischen arterieller (Hochdrucksystem) und venöser (Niederdrucksystem) Seite realisiert wird :

$$HMV = SV \cdot Hf.$$

---

Der periphere Strömungswiderstand und das elastomechanische Verhalten der Arterienwände (insbesondere der Aorta) bestimmen das Strömungsverhalten und die Periodizitäten der Blutströmung in der Makrozirkulation.

Die Mikrozirkulation ist der funktionell wichtigste Teil des menschlichen Blutkreislaufes, da hier der Stoffaustausch mit den Gewebezellen stattfindet und die ersten Schritte von Immunreaktionen erfolgen. In diesem Bereich verlieren die bekannten strömungsmechanischen Gesetze, welche sich aus der EULERSchen Kontinuumsmechanik ableiten, ihre strenge Gültigkeit. Blut verhält sich im Bereich der Mikrozirkulation nicht mehr näherungsweise wie eine physikalische Flüssigkeit, sondern als ein Gemisch aus Blutplasma und Blutzellen etwa wie Schüttgut unterschiedlicher Teilchengröße auf einem Förderband.

Limitationen oder Störungen der Mikrozirkulation liegen einer großen Reihe von Erkrankungen zugrunde; sie sind entweder ursächlich verantwortlich oder treten begleitend zu einem Krankheitsverlauf auf. Störungen der Mikrozirkulation werden oft durch Störungen in der Makrozirkulation ausgelöst und haben die Tendenz sich nach und nach mit eigener Dynamik weitgehend unabhängig vom makrozirkulatorischen Geschehen nicht selten therapieresistent zu entwickeln. Als Beispiele seien hier nur genannt : *Ulcus cruris* bei chronischer Veneninsuffizienz Stadium III, Durchblutungsstörungen und Nekrosebildungen bei Diabetes mellitus Typ II und verschiedene sonstige chronische Wundheilungsstörungen.

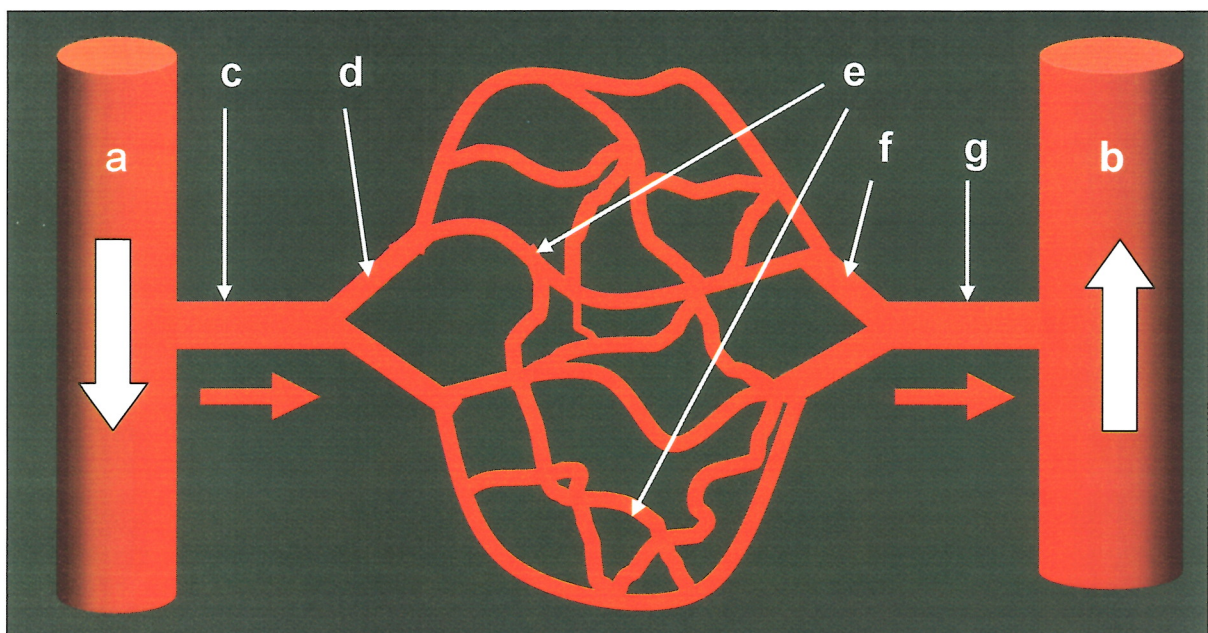
Eine bedarfsgerechte Anpassung der Durchblutung an sich ändernde Stoffwechselbedürfnisse des zu versorgenden Organes ist die wichtigste Voraussetzung für eine hohe körperliche und geistige Leistungsfähigkeit des Menschen. Die Erhaltung oder Wiederherstellung einer effizienten Regulation der Organdurchblutung steht daher im Mittelpunkt prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen. **Ohne adäquate Mitbeteiligung der Mikrozirkulation ist kein optimaler Regenerations-, Restitutions- oder Heilungsvorgang möglich.**

Um im Bereich der Mikrozirkulation die physiologischen Gesetzmäßigkeiten der lokalen Regulation der Durchblutung in den Organen und ihre Störungen sowie mögliche Therapieoptionen zu verstehen, sind zumindest einige ausgewählte physikochemische, physiologische, strömungsmechanische und elastomechanische Gesetzmäßigkeiten heranzuziehen, die im Folgenden kurz erläutert werden.

## Einige Aspekte zum derzeitigen biophysikalischen und physiologischen Kenntnisstand der Mikrozirkulation

Das Stromgebiet der Mikrozirkulation umfasst die Arteriolen, Kapillaren und Venolen (Figur 1). Der Wandaufbau der großkalibrigen Arteriolen besteht lumenseits aus einer einlagigen Endothelzellschicht, der Basalmembran und etwa zwei bis drei Schichten glatter Muskelzellen. Die kleinkalibrigen Arteriolen verfügen nur über eine Schicht glatter Muskelzellen, welche kapillarwärts lückenhaft wird. Entsprechendes gilt für die kleinkalibrigen und großkalibrigen Venolen. Die Kapillarwände bestehen nur aus der das Lumen auskleidenden Endothelzellschicht und der Basalmembran.

Figur 1  
Bereich der Mikrozirkulation (schematisch)  
zwischen einer kleinen Arterie (a) und einer kleinen Vene (b):  
großkalibriger Arteriolenabschnitt (c), kleinkalibrige Arteriolenabschnitte (d), kapilläre Netzwerke (e), kleinkalibrige Venolenabschnitte (f), großkalibrige Venolenabschnitte (g).



Der Stoffaustausch erfolgt in den Kapillaren. Mit dem Blutplasma werden Substrat (Nährstoffe) und Stoffwechselendprodukte an- bzw. abtransportiert. Ihr „Transitweg“ ist der transkapilläre Flüssigkeitsstrom längs einer Kapillare als Folge des unterschiedlichen Verhältnisses von

hydro-statischem Druck und kolloidosmotischem Druck im arteriellen und venösen Schenkel einer Kapillare. Ferner werden mit dem Blutplasma die plasmatischen Faktoren des Immunsystems transportiert. Für den Austausch der Blutgase (O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>) aufgrund ihrer jeweiligen Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Gewebezellen ist das Hämoglobin in den Erythrozyten verantwortlich. **Das Paradigma einer gestörten Mikrozirkulation ist die Diffusionsstörung.** Reduzieren wir unsere Betrachtung hier nur auf diesen Teil des Stoffaustausches. Das Diffusionsgesetz lautet in allgemeiner Form

$$\Delta m = D \frac{A \cdot \Delta c \cdot \Delta t}{\Delta x}$$

Hierin bedeuten m die Masse, D die Diffusionskonstante, A die Fläche, durch die eine Diffusion stattfindet die Konzentration, t die Zeit und x der Diffusionsweg.

Von besonderem biologischem Interesse ist die Beziehung zwischen Diffusionsweg und Diffusionszeit, welche dem Diffusionsgesetz in seiner bekannten Form nicht ohne weiteres zu entnehmen ist. Löst man die Diffusionsgleichung nach D auf und bildet eine Dimensionsgleichung, so erhält man

$$\Delta x \sim \sqrt[2]{\Delta t}$$

Dies bedeutet, dass bei einer Verzehnfachung des Diffusionsweges x eine Verhundertfachung der Diffusionszeit folgt. Diese Abhängigkeit der Diffusionszeit vom Diffusionsweg ist die biophysikalische Ursache für die unterschiedlichen Kapillardichten den verschiedenen Geweben gemäß ihres jeweiligen Stoffwechselbedarfs. Hieraus folgt, dass **die gestörte Mikrozirkulation in erster Linie eine Verteilungsstörung des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken ist.**

Für eine prinzipielle Betrachtung des Strömungsflusses nehmen wir zunächst vereinfachend an, dass sich Blut ähnlich wie eine homogene Flüssigkeit verhält (Kontinuumsmechanik). Der Strömungsfluß Q ist der Quotient eines Strömungsvolumens ΔV in der Zeiteinheit Δt :

$$Q = \frac{\Delta V}{\Delta t} \quad \left[ \frac{\mu m^3}{sec} \right]$$

Voraussetzung jeder Strömung ist eine Druckdifferenz Δp und des Weiteren ist der Strömungswiderstand R zu berücksichtigen (OHMsches Gesetz) :

$$Q = \frac{\Delta p}{R}$$

Der Strömungswiderstand R in einer durchströmten Röhre ist abhängig vom Radius r des durchströmten Gefäßes, von der Gesamtlänge aller

Einzelgefäße  $l_i$  und vom Quotienten aus Schubspannung  $\tau$  und Geschwindigkeitsgefälle  $\gamma$  im Rohrquerschnitt. Somit erhält man:

$$Q = \xi \frac{r^4 \cdot \Delta p}{\frac{\tau}{\gamma} \cdot \sum_{i=1}^{i=n} l_i} \quad (\xi \text{ Proportionalitätsfaktor}).$$

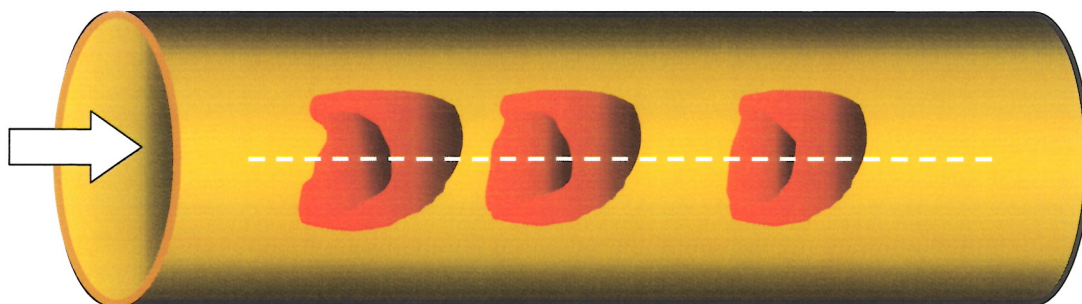
Diese Gleichung ist wegen ihrer idealisierten Annahme einer Homogenität des Strömungsmediums Blut streng genommen nur qualitativ anzuwenden. Von herausragender Bedeutung ist die Abhängigkeit des Strömungsflusses  $Q$  vom Radius  $r$  des durchströmten Gefäßes :

$$Q \sim r^4$$

Unter der Voraussetzung, dass alle anderen Größen konstant bleiben, bedeutet eine Verdopplung des Radius  $r$  somit eine Versechzehnfachung des Strömungsflusses  $Q$ . Mit einer Zunahme des Radius der (großkalibrigen) Arteriolen ist somit ein deutlich größerer Strömungsfluß des Blutes hin zu den kapillären Netzwerken verbunden. Die Figur 2 zeigt hierzu ein vitalmikroskopisches Befundbeispiel. Wie man der o.g. Strömungsgleichung entnehmen kann, ist damit auch eine Herabsetzung des Strömungswiderstandes in diesem Strömungsbereich verbunden. In den (großkalibrigen) Arteriolenabschnitten wird dies durch nervale oder hormonelle Befehle für den Kontraktionszustand der glatten Muskelzellen in der Mikrogefäßwand realisiert (früher „Widerstandsgefäße“ genannt).

Läßt sich damit die Regulation der Organdurchblutung bereits vollständig erklären ? Nein. Eine weitere biophysikalische Gesetzmäßigkeit ist zu berücksichtigen : die Entmischungsphänomene zwischen Blutplasma und Blutzellen in Mikrogefäßen mit Durchmessern  $< 100 \mu\text{m}$ .

In Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bewegen sich Blutzellen und Blutplasma mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten in der Strömung. Mehr oder weniger entmischen sich dadurch Plasma und Blutzellen.

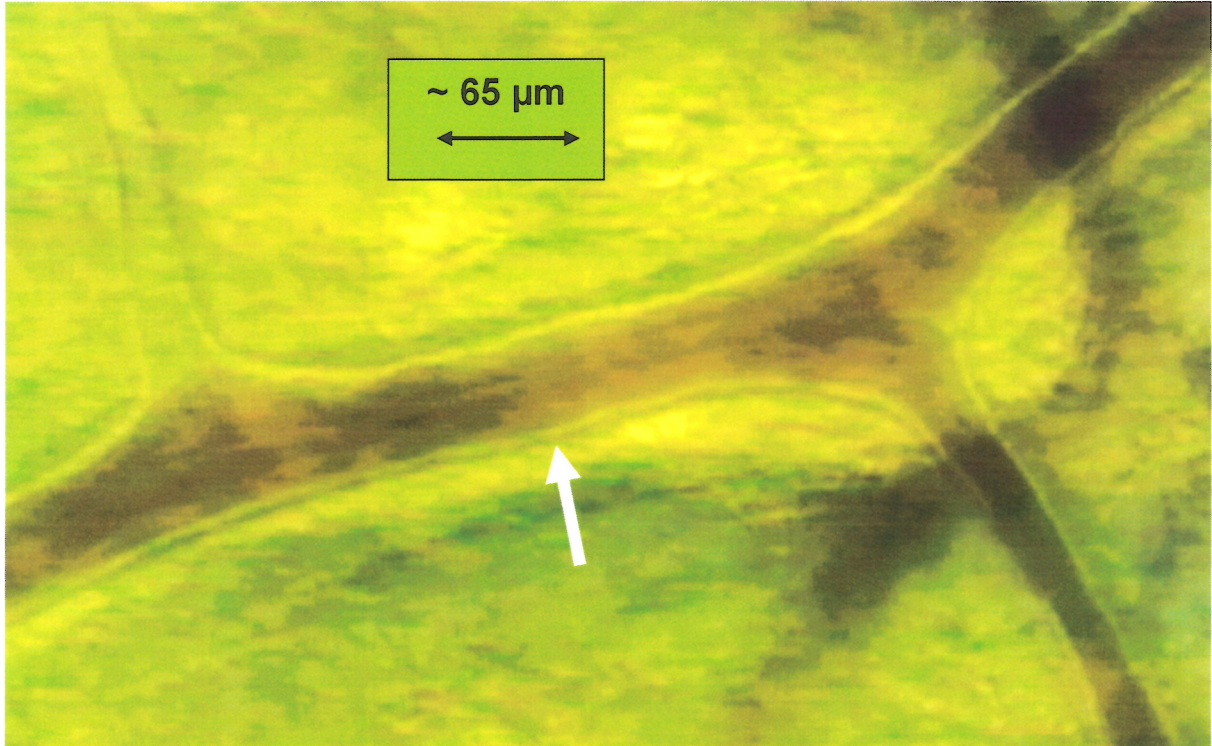


Figur 2

Vitalmikroskopisches Befundbeispiel von einer intestinalen Arteriole (Pfeil).

Unterschiedlicher Dilatationszustand einer Arteriole zu zwei verschiedenen Beobachtungszeitpunkten (a,b) von der gleichen Mikrogefäßregion.

a



b



Aus physikalischen Gründen strömen in einem Strömungsmedium jene Teilchen mit höherer Strömungsgeschwindigkeit, die eine höhere kinetische Energie (Masse) aufweisen. Dies sind beim Strömungsmedium Blut die Blutzellen. Die Blutzellen werden somit auf den Axialstrom dirigiert. Das langsamere Blutplasma bewegt sich bevorzugt im Randstrom. Diese Entmischung des Plasma-Blutzell-Gemisches ist um so ausgeprägter, je höher die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist.

Welche Schlussfolgerungen sind für die Schubspannung  $\tau$  und das Geschwindigkeitsgefälle  $\gamma$  in der o.g. Gleichung für den Strömungsfluß  $Q$  zu ziehen ?

Dies soll an einem einfachen Experiment unter idealisierten Annahmen prinzipiell verdeutlicht werden (Figur 3). Denken wir uns eine Flüssigkeit zwischen zwei Platten, die in Lamellen der Fläche  $A$  zerlegt ist. Die untere Platte ruht und nur die obere Platte wird durch die Kraft  $F$  parallel zu den Flüssigkeitslamellen bewegt. Wir beobachten, dass als Folge der zwischen den einzelnen Lamellen unterschiedlich wirkenden Reibungskraft  $F_R$  die Lamellen mit verschiedener Geschwindigkeit  $v$  mitgenommen werden. Es entsteht das Geschwindigkeitsgefälle  $\Delta v/\Delta x$ , von dem bereits die Rede war. Für die Reibungskraft  $F_R$  gilt somit (NEWTONsches Reibungsgesetz) :

$$F_R = \eta^* A \frac{\Delta v}{\Delta x} .$$

Als Proportionalitätskonstante fungiert  $\eta$  (Stoffkonstante des strömenden Mediums, kinematische Zähigkeit zw. Viskosität). Da die idealisierten Annahmen im Fall des Strömungsmediums Blut nicht streng erfüllt sind, sprechen wir hier von einer Schein-Viskosität  $\eta^*$ .

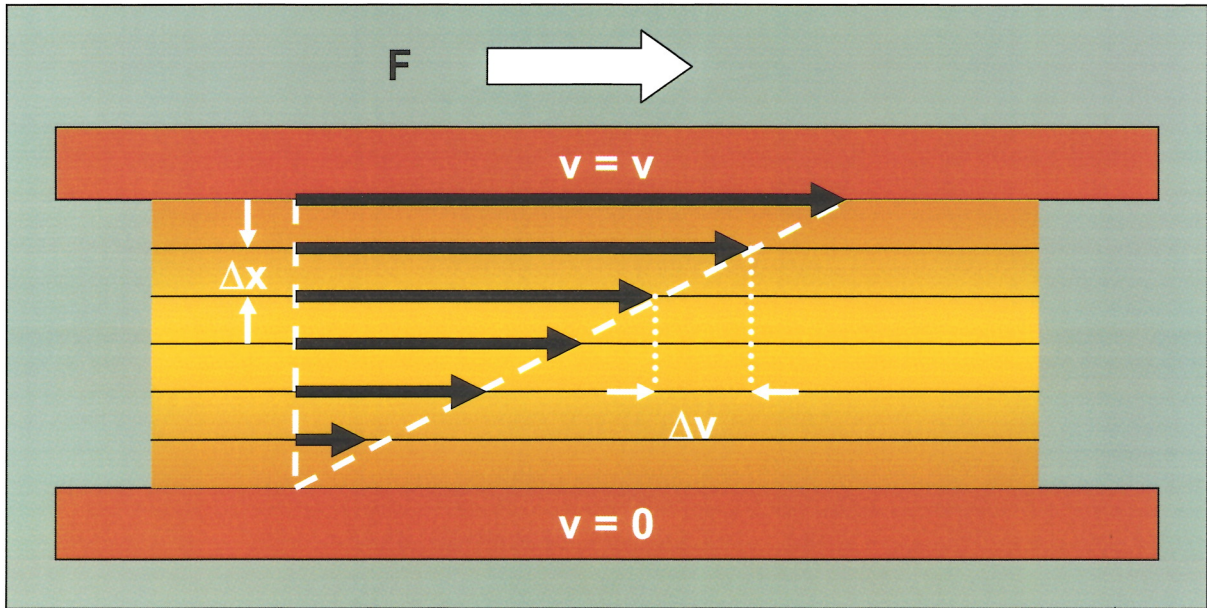
Löst man die Gleichung nach der Viskosität auf, so erhält man

$$\eta^* = \frac{\left( \frac{F_R}{A} \right)}{\left( \frac{\Delta v}{\Delta x} \right)} = \frac{\tau}{\gamma} .$$

Damit wird das Verhältnis von Schubspannung  $\tau$  (shear stress) und Geschwindigkeitsgefälle  $\gamma$  (shear rate) in der Bestimmungsgleichung für den Strömungsfluß  $Q$  des Blutes deutlich (Figur 4). In einem durchströmten Gefäß ist die Geschwindigkeit des Strömungsmediums  $v$  am größten, wenn die Reibungskräfte am geringsten sind (im Axialstrom) und umgekehrt ist die Geschwindigkeit am geringsten, wenn die Reibungskräfte am größten sind (am Gefäßrand).

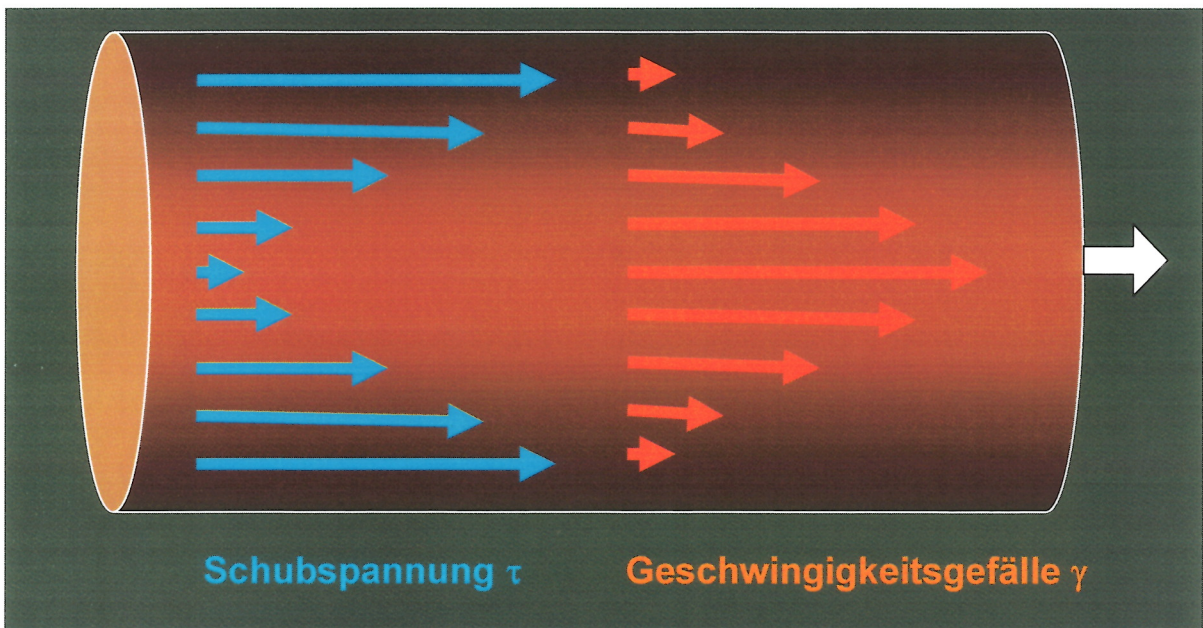
Figur 3

Zum Verständnis des Strömungsprofils in einem durchströmten Rohr



Figur 4

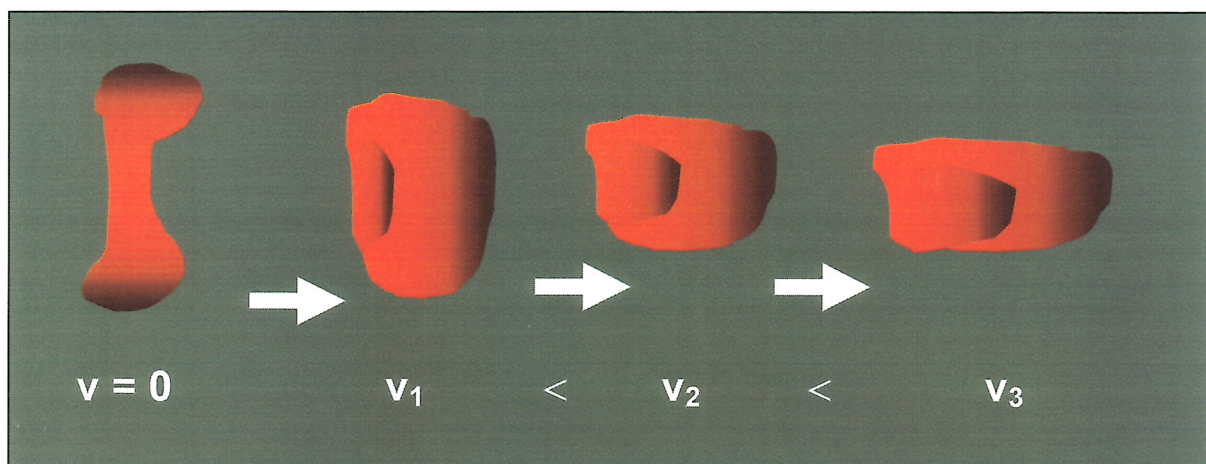
Schubspannung und Geschwindigkeitsgefälle in einem durchströmten Rohr (schematisch)





Die Strömungsgeschwindigkeit hat auch noch einen Einfluß auf die Gestalt der roten Blutzellen. Die Zellmembran der roten Blutzellen weist eine bestimmte Verformbarkeit auf (Steifigkeit, Rigidität), welche abhängig ist von ihrer jeweiligen Strömungsgeschwindigkeit. Figur 5 zeigt schematisch, dass Blut bei steigenden Beträgen der Strömungsgeschwindigkeit  $v$  immer „dünnflüssiger“ wird.

Figur 5  
Schematische Darstellung von Querschnitten roter Blutzellen bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten  $v$



Betrachten wir nun die Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches in den Mikrogefäßen an, insbesondere in den kapillären Netzwerken.

Betrachtet man die gleiche Mikrogefäßregion in einem Organ zu verschiedenen Aktivitätszuständen der zu versorgenden Parenchymzellen, so stellt man fest, dass nicht zu jedem Zeitpunkt alle vorhandenen kapillären Strombahnen von Blutzellen perfundiert werden (Figur 6). Im Ruhezustand des Organes werden nur wenige Kapillaren von Blutzellen durchströmt. Längere Diffusionswege werden toleriert. Bei Aktivität steigt der Stoffwechselbedarf der Körperzellen. Dies erfordert kürzere Transportwege. Es werden nun durch eine größere Anzahl von Kapillaren, die zuvor überwiegend von Plasma durchströmt wurden, rote Blutzellen transportiert. Wie geschieht das ?

Die Figur 7 veranschaulicht die Änderungen des Verteilungszustandes des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken anhand einer schematischen Darstellung.

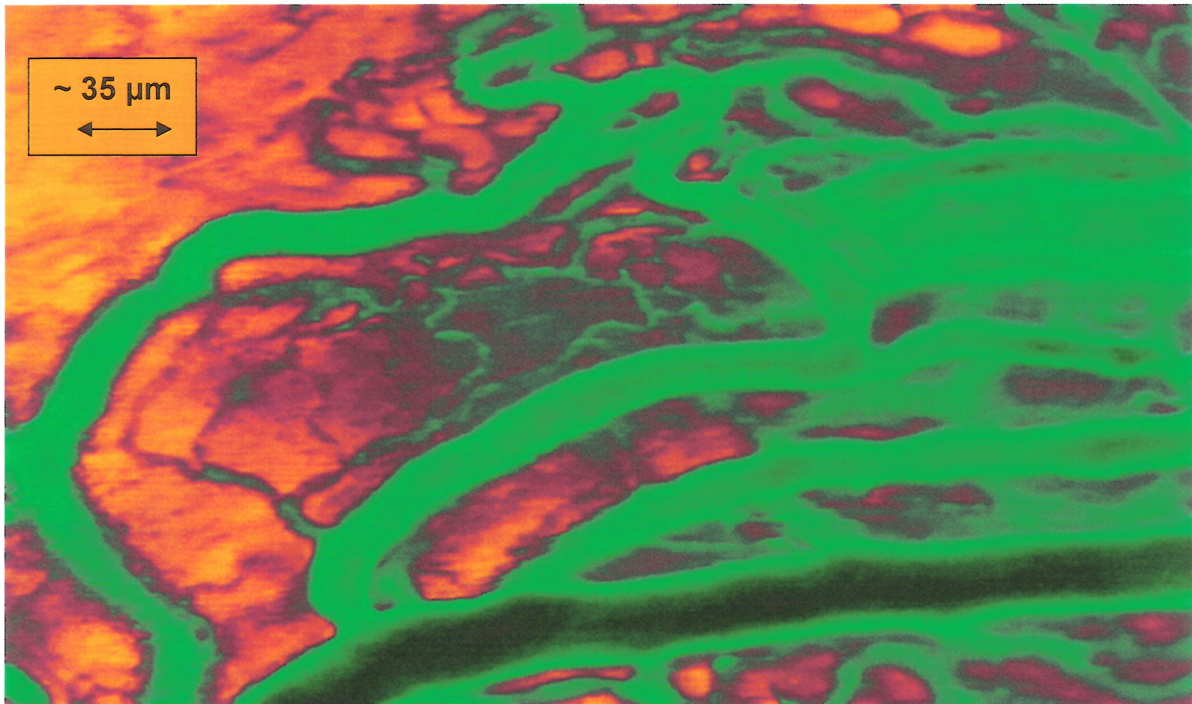
Figur 6

Unterschiedliche Verteilungszustände des Plasma-Blutzell-Gemisches in den Mikrogefäßnetzwerken (a – Ruhezustand, b – Arbeitszustand).

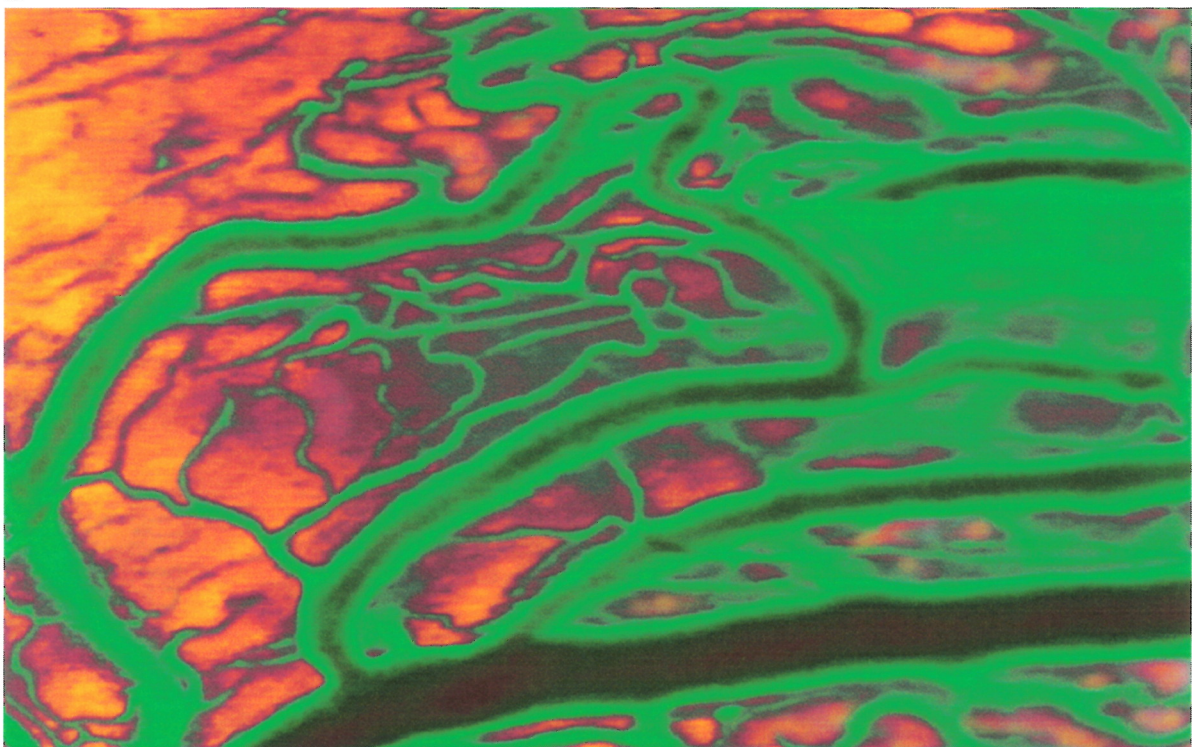
Vitalmikroskopische Befundbeispiele Subkutis).

Pseudofarbtransformation der Primärabbildungen; die blutzellperfundierten Mikrogefäße sind grün markiert.

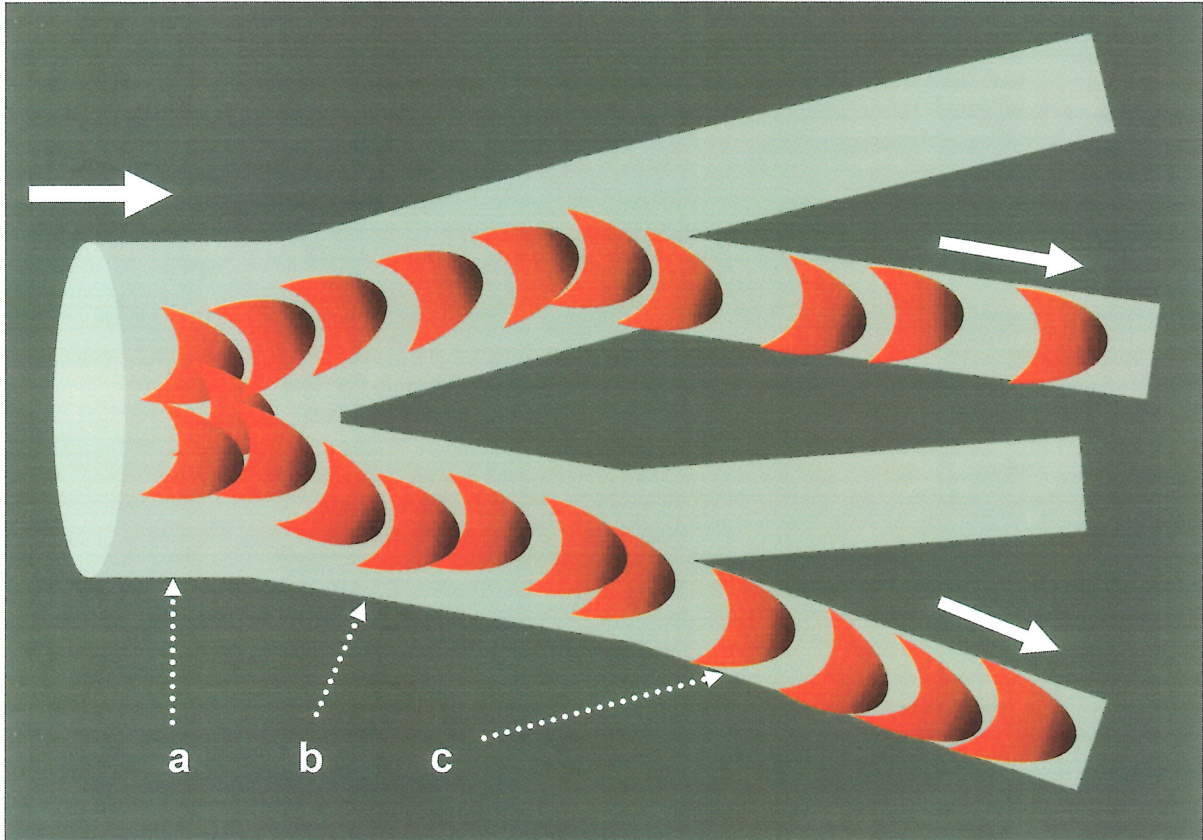
a



b



Schematische Darstellung der Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches in der Mikrozirkulation (hier nur Arteriolen und Kapillaren).  
 a – großkalibrige Arteriole, b – kleinkalibrige Arteriolenverzweigung,  
 c – Kapillarverzweigungen.



Nicht in allen Kapillarverzweigungen einer Netzwerkeinheit existiert zu einem bestimmten Zeitpunkt der gleiche hydrostatische Druckunterschied mit den Arteriolen. Die roten Blutzellen, welche im Axialstrom der Arteriolen antransportiert werden, werden auf jene Kapillaren dirigiert, bei denen der größte Druckunterschied existiert. Die anderen Kapillaren werden überwiegend von Blutplasma perfundiert. Die kapillären Perfusionszustände wechseln zwischen überwiegend blutzellperfundiert und überwiegend plasmaperfundiert. Unabhängig davon werden unter Ruhebedingungen eines Organes bei geringerem Stoffwechselbedarf eine geringere Anzahl der Kapillaren eines Netzwerkes von Blutzellen durchströmt, die bei erhöhtem Stoffwechselbedarf des Organes im Arbeitszustand erhöht wird.

**Das wichtigste Charakteristikum einer gestörten bzw. einer nicht bedarfsgerechten Mikrozirkulation ist eine Verteilungsstörung**

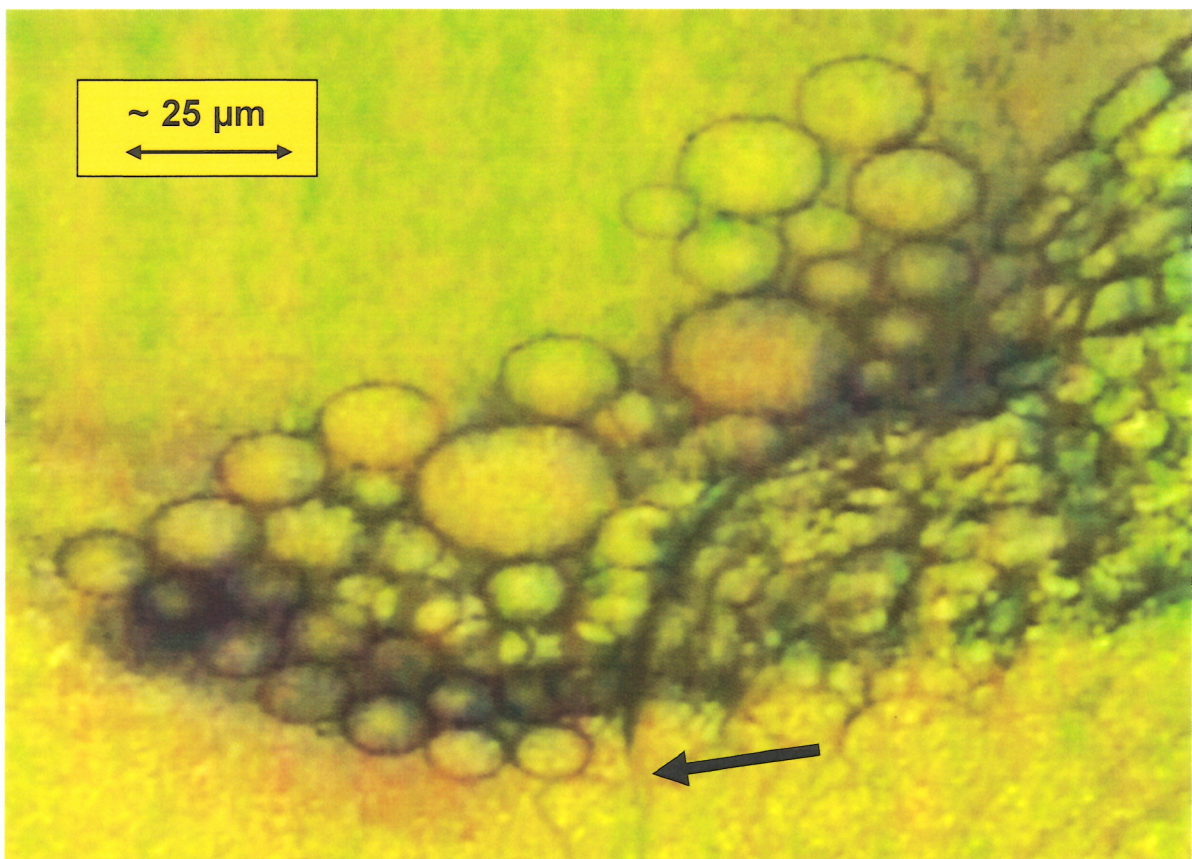
**des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken. Die Folgen sind verlängerte Diffusionswege.**

Trotz der gebotenen Kürze dieses Beitrages und der damit verbundenen Reduktion der Darlegungen auf einige ausgewählte Aspekte sollen neben den nutritiven Aufgaben der Mikrozirkulation zumindest der Bereich der initialen Lymphe und der Transport der plasmatischen und zellulären Immunfaktoren angesprochen werden.

Der initiale Lymphstrom betrifft Flüssigkeitsbewegungen des transkapillären Flüssigkeitsaustausches zwischen einer Mikrogefäßwand (Kapillare, kleinkalibrige Venole) und einer Lymphkapillare (interzellulärer Raum im Gewebe, kleinste Gewebespalten). Er ist nicht nur für den Stofftransport, der nicht der freien Diffusion unterliegt, von Bedeutung, sondern auch für die Bewegung transmigrierter weißer Blutzellen im Rahmen einer zellulären Immunreaktion. Die Figuren 8a und 8b zeigen vitalmikroskopische Befundbeispiele.

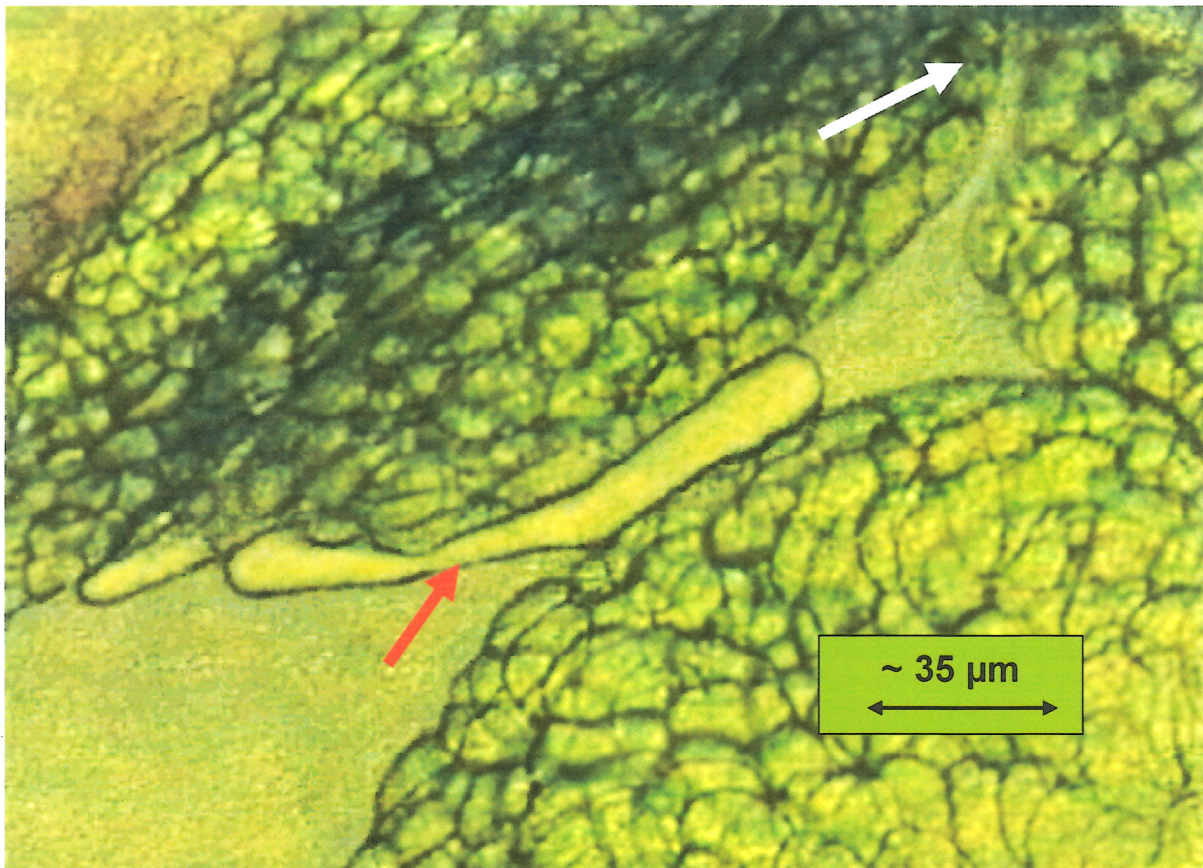
Figur 8a

Vitalmikroskopisches Befundbeispiel vom initialen Lymphstrom Austritt von Fett-Tröpfchen aus dem Blutplasma einer Venole in den extravasalen Raum.



Figur 8b

Vitalmikroskopisches Befundbeispiel vom initialen Lymphstrom  
Bewegung einer Fett-Phase (roter Pfeil), die sich aufgrund des Minimal-  
verhaltens von Flüssigkeitsoberflächen aus zahlreichen kleinen Fett-  
Tröpfchen gebildet hat, im initialen Lymphstrom hin zu einer  
Lymphkapillare (weißer Pfeil)



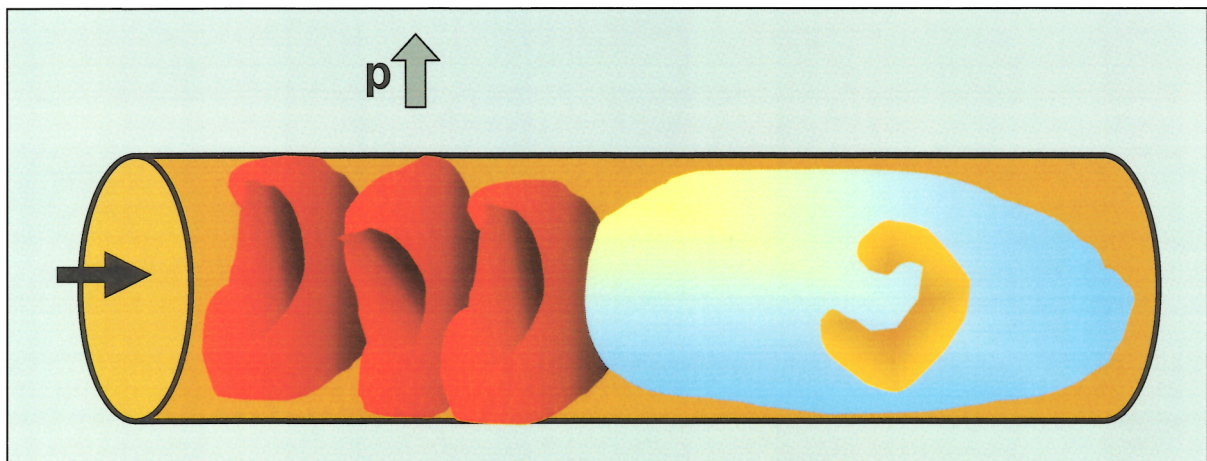
Ein ungehinderter Ablauf der ersten Schritte einer zellulären Immunreaktion hat eine ungestörte Mikrozirkulation zur Voraussetzung. Diese ersten Schritte sind : Antransport der weißen Blutzellen, Adhäsionen der weißen Blutzellen am Endothel der Mikrogefäße, Adhäsion der weißen Zellen am Endothel und Transmigration ins Gewebe. **Zwischen dem Funktionszustand der Mikrozirkulation und den Immunreaktionen besteht somit ein funktioneller Zusammenhang.**

Ein großer Teil der zellulären Immunreaktionen geschieht in den Venolen. Figur 9 veranschaulicht das strömungsmechanische Problem beim Transport der weißen Blutzellen durch die Kapillaren hin zum venolären Abstrom. Die im Vergleich mit den roten Blutzellen großen und unförmigen weißen Blutzellen müssen quasi von den nachdrängenden roten Blutzellen durch die Kapillaren geschoben werden. Zunächst blockiert die von den kleinkalibrigen Arteriolen antransportierte weiße

Blutzelle die Kapillare, wodurch sich durch die nachdrängenden roten Blutzellen ein höherer hydrostatischer Druck aufbaut. Ist der Druckanstieg groß genug, so bewirkt er eine Bewegung der weißen Blutzelle in Stromrichtung.

Figur 9

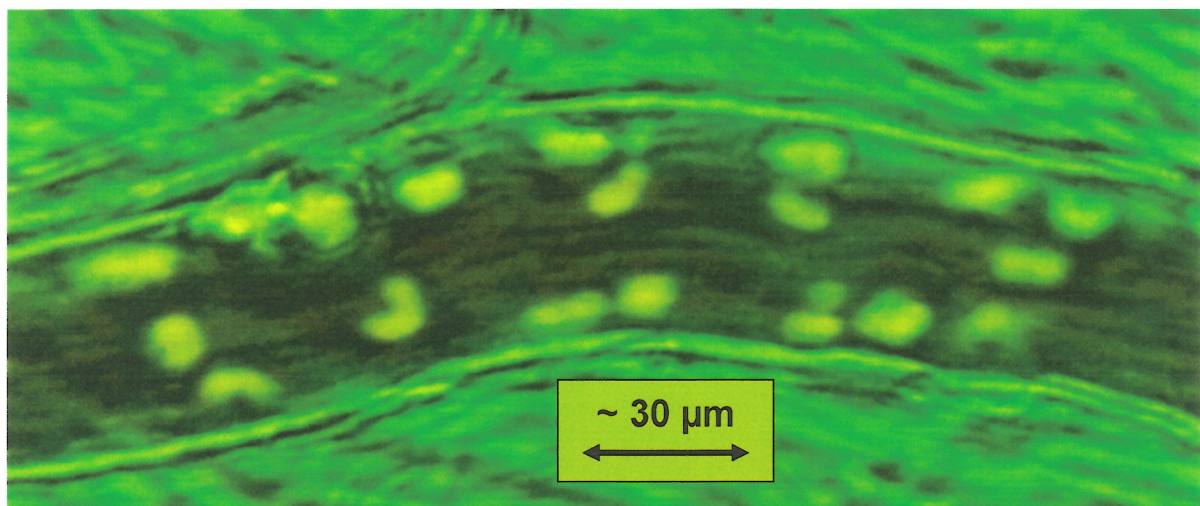
Zum Transport einer weißen Blutzelle durch eine Kapillare



Transmigrationen weißer Blutzellen ins Gewebe im Rahmen einer Immunreaktion erfolgen bevorzugt in den Venolen. Figur 10 zeigt die Anreicherung und teilweise Adhäsion weißer Blutzellen anhand eines vitalmikroskopischen Befundbeispiels.

Figur 10

Anreicherung weißer Blutzellen in einer Venole und teilweise Adhäsion am Endothel (vitalmikroskopisches Befundbeispiel).



Wenden wir uns nun den physiologischen Regulationsmechanismen der Organdurchblutung zu. War das prinzipielle biomechanische Fließverhalten des Plasma-Blutzell-Gemisches im Bereich der Mikrogefäße (zumindest unter den idealisierten Annahmen) noch leicht verständlich, so werden die Dinge jetzt komplizierter.

Betrachten wir zunächst die Durchblutungsregulation im großkalibrigen Abschnitt der Arteriole (vergl. Figur 1). In diesem Bereich befinden sich Rezeptoren für nervale und hormonelle Befehle der Diametereinstellung, welche durch den Kontraktionszustand der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand realisiert wird. Wir nennen dies die **arterioläre Vasomotion**. Wegen  $Q \sim r^4$  ist dies ein sehr wirksames Regulativ. Im Verlauf von Minuten oder Stunden erfolgen periodische Diameteränderungen, wodurch ein unterschiedliches Druckgefälle entsteht, das eine bedarfsgerechte Anpassung der Gesamtdurchblutungsgröße in diesem Gefäßbereich bewirkt. Wie dieses Blutvolumen, das in die sich verjüngenden kleinkalibrigen Arteriolenverzweigungen gelangt, in den nachfolgenden kapillären Netzwerken verteilt wird (Region des Stoffaustausches) und welche Diffusionswege dies zur Folge hat, entscheidet die Wirkung eines anderen, lokalen Mechanismus. Dieser lokale Regulationsmechanismus wird nicht durch zentrale Befehle determiniert, da im Bereich der kleinkalibrigen Arteriolen keine Rezeptoren für derartige nervale oder hormonelle Befehle vorhanden sind. Die Diameteränderungen der kleinkalibrigen Arteriolen erfolgen durch autorhythmische Kontraktionsbewegungen der glatten Gefäßmuskelzellen, welche diese Gefäßabschnitte (meist einschichtig und teilweise lückenhaft) umschließen. Wir sprechen in diesem Fall von **spontaner autorhythmischer Vasomotion**.

**Die spontane autorhythmische Vasomotion ist der wichtigste lokale Regulationsmechanismus der Organdurchblutung**, weil hierdurch die Entmischungsphänomene des Plasma-Blutzell-Gemisches determiniert werden. Damit hat dieser lokale Mechanismus entscheidenden Einfluß auf die **Verteilung des Plasma-Blutzell-Gemisches in den kapillären Netzwerken** (vergl. Figur 7). Dieser lokale Mechanismus ist so wirksam, dass sogar zentrale Einflüsse (nerval, hormonell) auf die großkalibrigen Arteriolen nicht selten unter bestimmten Bedingungen überspielt oder kompensiert werden können.

Wie ist die spontane autorhythmische Vasomotion zu erklären? Die glatten Muskelzellen, welche zu den phylogenetisch ältesten Zellen unseres Organismus zählen, haben die Eigenschaft zur selbstständigen Kontraktion als Reaktion auf einen (physikalischen) Reiz bewahrt, welche den anderen Zellen im Verlauf der Evolution verloren gegangen ist.

Die Periodizitäten der Vasomotion in den großkalibrigen Arteriolen und die spontane autorhythmische Vasomotion in den kleinkalibrigen

Arteriolen haben unterschiedliche Biorhythmen – und dies in engster räumlicher Nachbarschaft (vergl. Figur 1). Bei vitalmikroskopischer Beobachtung erkennt man unter physiologischen Strömungsbedingungen etwa 1 bis 5 (im Mittel ca. 3) Gefäßwandschwingungen pro Minute. Unter krankhaften Bedingungen (z.B. bei einem älteren Patienten mit dekompensiertem Diabetes) sind nur noch Schwingungsbewegungen der kleinkalibrigen Gefäßwand mit weitaus geringeren Schwingungsamplituden im Abstand von mehreren Minuten feststellbar. Vitalmikroskopisch stellt man in diesem Fall Verteilungsstörungen des Plasma-Blutzell-Gemisches in den nachgeschalteten kapillären Netzwerken fest – mit den bekannten Auswirkungen auf den Stoffaustausch und die Immunreaktionen.

Wie und auf welche Weise eine Synchronisierung der unterschiedlichen Biorhythmen in den großkalibrigen und kleinkalibrigen Arteriolen erfolgt ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Bisher wissen wir nur, dass dies unter physiologischen Strömungsbedingungen erfolgt – meist sogar beim akuten Streß. Die Wirkung einer (akuten) streßbedingten Verengung der großkalibrigen Arteriole auf den Stoffaustausch kann durch eine erhöhte Frequenz der spontanen Vasomotion in den kleinkalibrigen Arteriolen kompensiert werden. Anders dagegen beim chronischen Streß. Bei längerzeitigen Stressoreinwirkungen ist damit zu rechnen, dass die spontane autorhythmische Vasomotion die Wirkungen von dauerhaft verengten großkalibrigen Arteriolen auf den Verteilungszustand des Blutes in den kapillären Netzwerken nicht mehr ausreichend ausgleicht und bisweilen sogar entgegengesetzt reagiert. Die Folgen sind Limitationen beim Stoffaustausch, Funktionseinschränkungen der zu versorgenden Gewebe und Zellschädigungen bis hin zum Zelltod (Nekrosen, Ulcerationen).

Ausgelöst werden die spontanen Periodizitäten durch die **schubspannungsabhängige endothelvermittelte arterioläre Tonusregulation**, bei welcher der Kontraktionszustand der glatten Gefäßwand-Muskelzellen durch das im Endothel gebildete und freigesetzte hochdiffusible Stickstoffmonoxyd (NO) beeinflusst wird (siehe hierzu Figur 4). Das Endothel ist zentraler Modulator vaskulärer Funktionen. Die an der lumenseitigen Endotheloberfläche einwirkende Schubspannung  $\tau$  löst in der Endothelzelle einen molekularen enzymatischen Mechanismus aus, so dass über die Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase eine relaxierende Wirkung von NO an der glatten Gefäßmuskulatur zustande kommt.

Welche therapeutischen Optionen stehen derzeit zur Behandlung vasomotorischer Dysfunktionen zur Verfügung ?

Im Bereich der großkalibrigen Arteriolen (entsprechender Rezeptorenbesatz) ist eine medikamentöse Behandlung erfolgreich möglich (z.B. durch Beta-Rezeptorenblocker), wodurch nicht nur eine Diameter-



änderung in diesem Arteriolenabschnitt mit den entsprechenden Auswirkungen auf das Druckgefälle und den Verteilungszustand des Blutes erreicht wird, sondern auch durch die damit verbundene Herabsetzung des peripheren Strömungswiderstandes der systemische Blutdruck wirksam beeinflusst werden kann. **Eine medikamentöse Beeinflussung der spontanen autorhythmischen Vasomotion ist nicht möglich**, da hier entsprechende Rezeptoren fehlen. Eine zielgerichtete Beeinflussung der autorhythmischen Vasomotions-Periodizitäten ist offenbar nur auf dem Weg einer naturgegebenen Stimulation durch einen entsprechenden physikalischen Reiz zu erzielen. Hierzu bedarf es genauerer Kenntnisse über das Schwingungsverhalten der Gefäßwände kleinkalibriger Arteriolen.

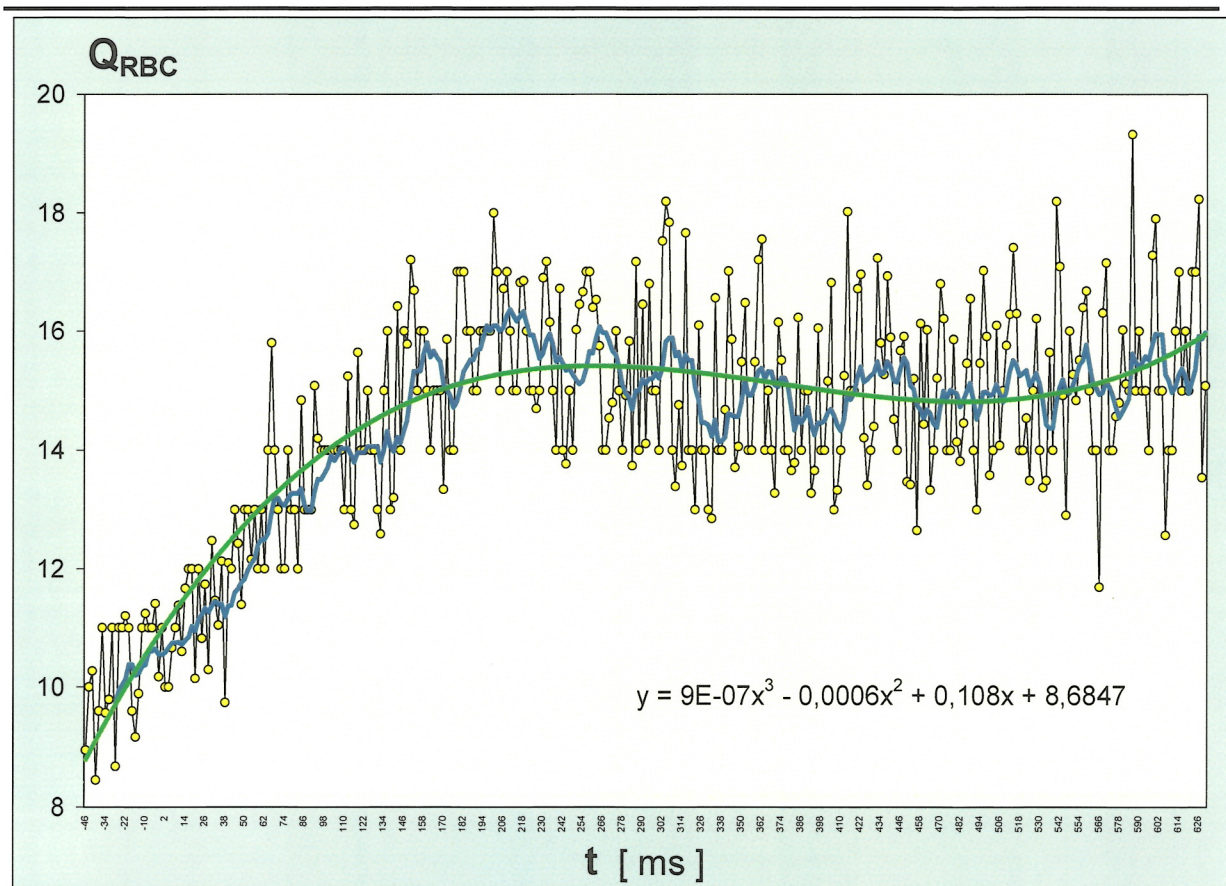
Figur 11

Biorhythmisches Verhalten des Strömungsflusses  $Q_{RBC}$  in einer kleinkalibrigen Arteriole (Auszug aus einem Messprotokoll).

Ordinate : Strömungsfluß  $Q_{RBC}$  in relativen Werten.

Abzisse : Zeit in Millisekunden.

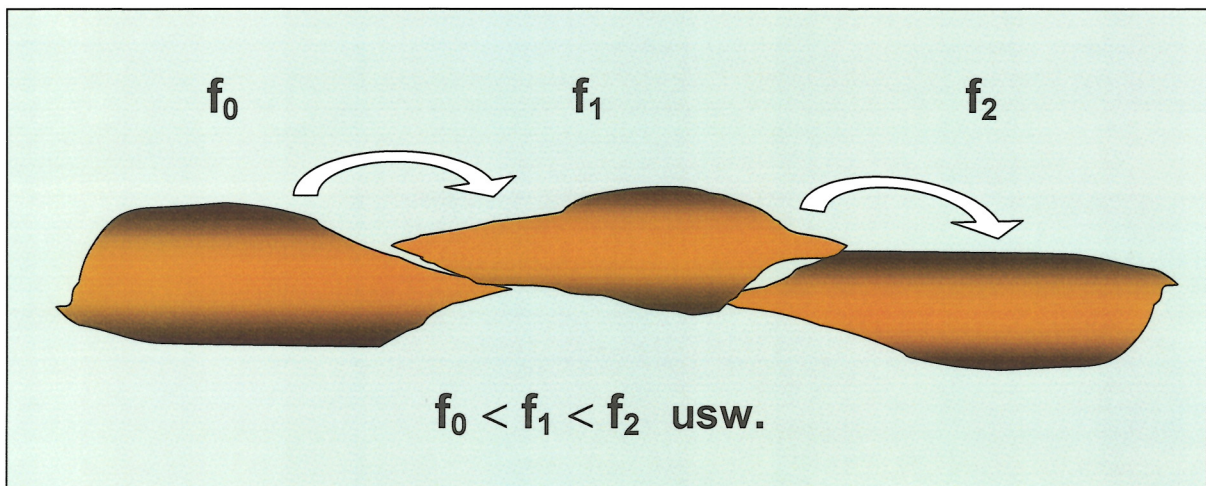
Gleitender Durchschnitt ———  
 Polynomisch ———



Die Figur 11 zeigt Messbefunde zum Strömungsfluß einer kleinkalibrigen Arteriole mit einer extrem hochauflösenden Untersuchungsmethode (Messwerterhebungen alle 20 Millisekunden). Die Periodizitäten des Strömungsflusses  $Q_{RBC}$  sind Ausdruck des Schwingungsverhaltens der Gefäßwand, wofür das Kontraktionsverhalten der glatten Muskelzellen maßgeblich ist. Eine sehr ähnliche Schwingungskurve hält man bei vergleichbarer Messung des Diameters des Mikrogefäßes als Funktion der Zeit. Jede glatte Muskelzelle liefert quasi eine Teilschwingung, die insgesamt mit ihren Amplituden und Frequenzen eine zusammengesetzte Schwingung bilden. Jede zusammengesetzte Schwingung besteht aus Grundschwingung und Oberschwingungen. In diesem „Orchester“ der Teilschwingungen gibt es „Taktgeber“. Das sind jene glatten Muskelzellen, welche die geringste Schwingungsfrequenz (Grundschwingung  $f_0$ ) aufweisen. Sie fungieren quasi als „Schrittmacherzellen“ und übertragen den Schwingungsvorgang auf die nächste Zelle mit der nächst höheren Schwingungsfrequenz  $f_1$  (1. Oberschwingung), diese wiederum auf eine weitere Zelle mit wiederum der nächst höheren Schwingungsfrequenz  $f_2$  (2. Oberschwingung) usw. Figur 12 verdeutlicht diesen Vorgang.

Figur 12

Zur Entstehung von Oberschwingungen ( $f_1$  und  $f_2$ ) angeregt durch eine Grundschwingung  $f_0$  der glatten Muskelzellen in der Mikrogefäßwand.



Betrachten wir nun das elastomechanische Verhalten einer arteriolären Gefäßwand. Läßt man eine Kraft  $F$  auf eine Gefäßwandfläche  $A$  wirken, also eine Spannung  $\sigma = F/A$ , so erfolgt u.a. eine Längenänderung  $\Delta l$  in Bezug auf die ursprüngliche Länge  $l_0$ . Nach dem HOOKEschen Gesetz gilt :

$$\sigma \sim \frac{\Delta l}{l_0}$$

Im Spannungs-Dehnungs-Diagramm zeigt sich ein vergleichsweise kleiner Bereich einer direkten Proportionalität (HOOKE-Elastizität) und ein größerer Bereich der plastischen Verformung. Die elastischen Rückstellkräfte sind geringer als die aktiven Vorgänge (energieabhängige Aktivitäten der glatten Muskelzellen). Ungeachtet dessen kann man eine Analyse des zusammengesetzten Schwingungsvorganges einer arteriolären (kleinkalibrigen) Gefäßwand vornehmen. Hierzu wird die zusammengesetzte Schwingung in ihre harmonischen (sinusförmigen) Teilschwingungen zerlegt (Grundschiwingung und Oberschwingungen). Für eine periodische Funktion  $f(t)$  mit der Periode  $T$  erhält man durch FOURIER-Analyse :

$$f(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} [a_n \cos(2\pi n t / T) + b_n \sin(2\pi n t / T)]$$

mit

$$c_n = \sqrt{a_n^2 + b_n^2} \quad \text{und} \quad \varphi_n = \text{arctg}(a_n / b_n).$$

Hierin sind  $c_n$  die Amplituden und  $\varphi_n$  die Phasenkonstanten.

Die Kenntnis dieser Periodizitäten ist somit von großer Bedeutung für das Verständnis der spontanen autorhythmischen Vasomotion.

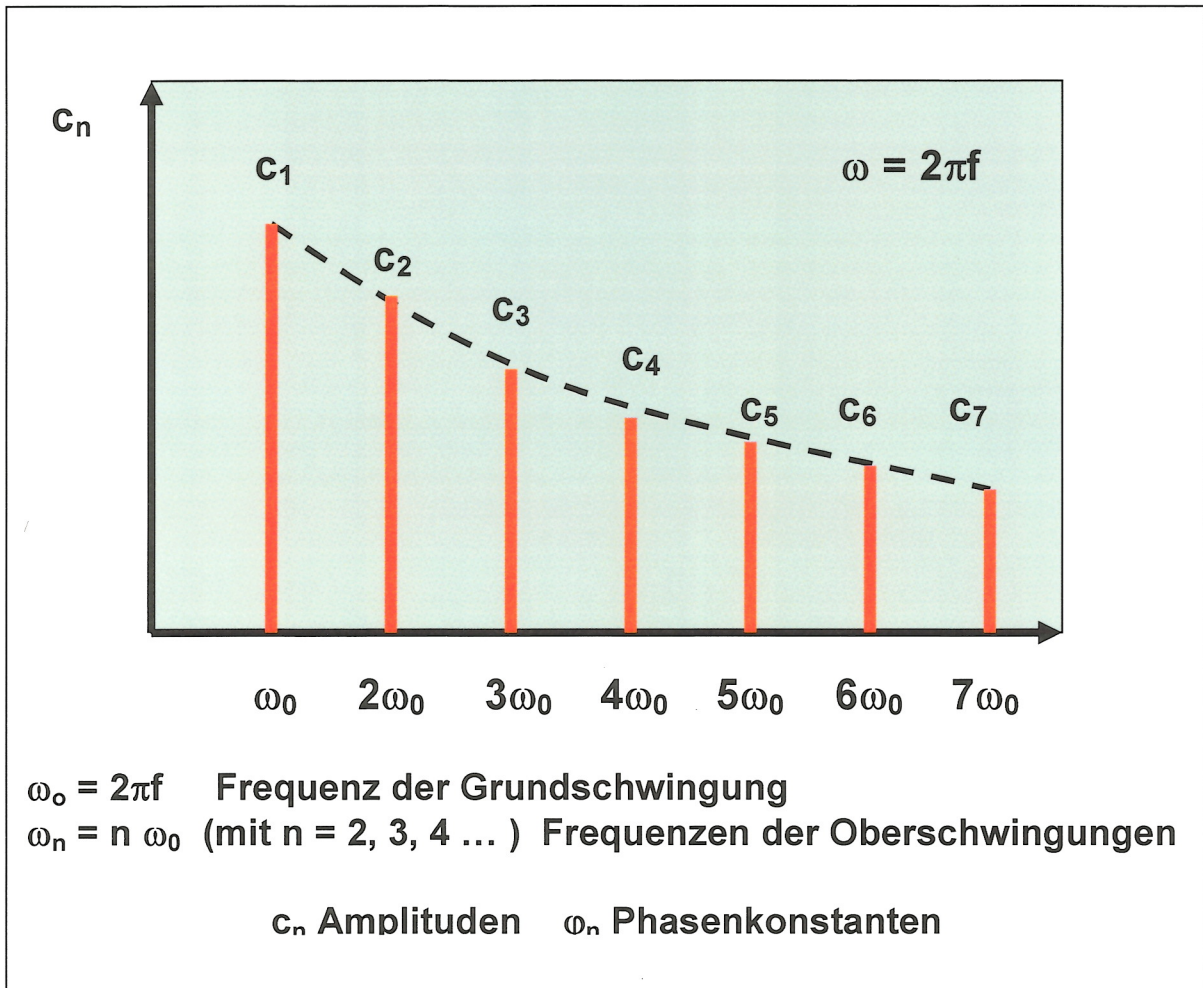
Figur 13 veranschaulicht das Amplituden-Frequenz-Spektrum. Der Flächeninhalt unter der Einhüllenden  $A_{VM}$  (gestrichelte Linie) wird als Maß für den Funktionszustand der Vasomotion angesehen. So bewirken z.B. geringere Schwingungsamplituden der kleinkalibrigen Arteriolen ( $A_{VM} \downarrow$ ) durch Restriktionen der Entmischungsphänomene zwischen Blutzellen und Blutplasma eine Abnahme der blutzellperfundierten Kapillaren und damit verlängerte Diffusionswege. Die Folgen sind Limitationen beim Stoffaustausch und damit Einschränkungen der Organfunktionen.

**Zusammenfassend : Die spontane autorhythmische arterioläre Vasomotion ist der wichtigste lokale Regulationsmechanismus der Organdurchblutung.** Eine bedarfsgerechte schubspannungsabhängige endothelvermittelte arterioläre Tonusregulation ist nur bei hinreichend schnell strömendem Blut möglich (mikrohämodynamisches „Fenster“ einer optimalen stoffwechseladäquaten Durchblutungsregulation).

---

Figur 13

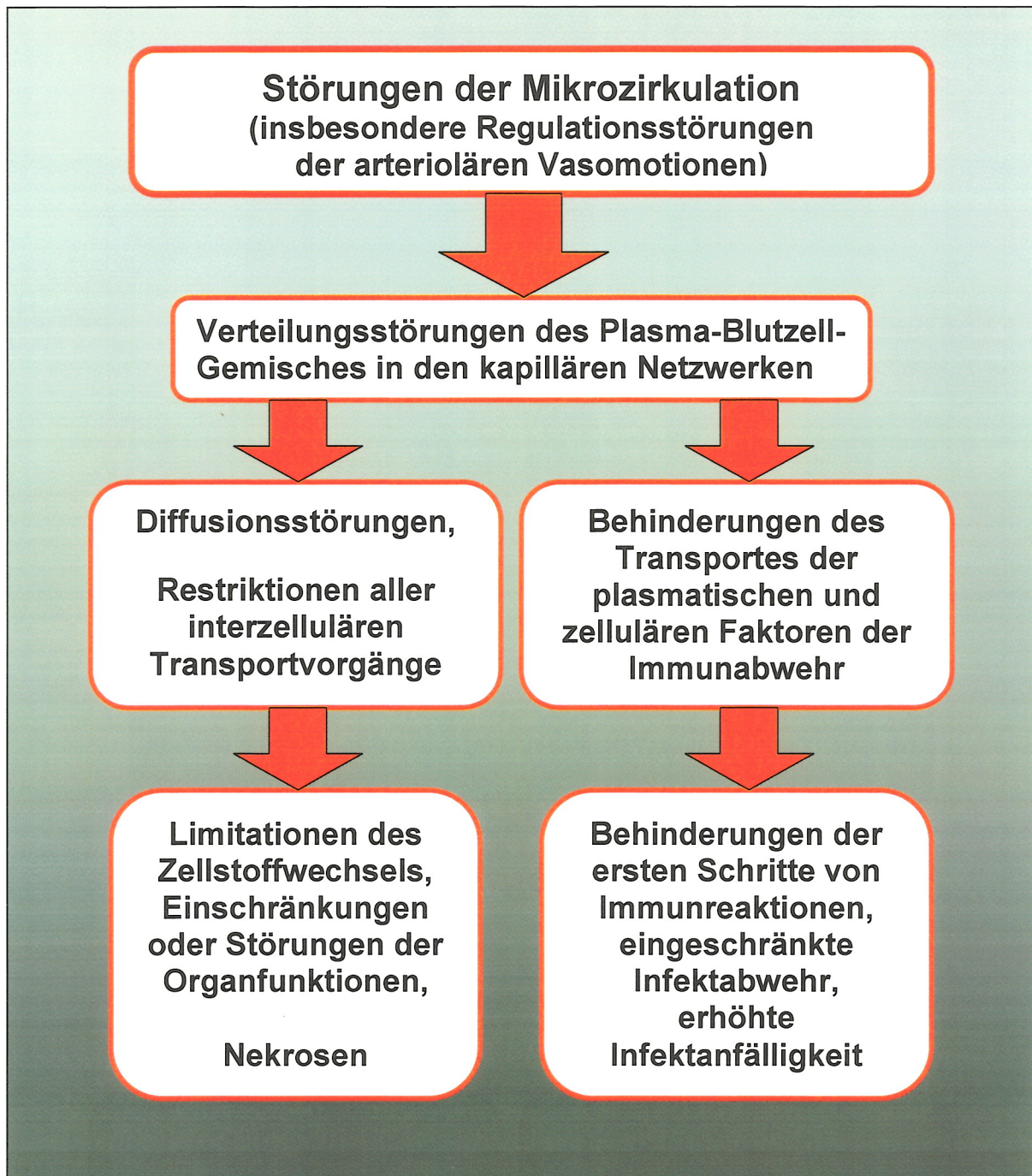
Amplituden-Frequenz-Spektrum einer zusammengesetzten Schwingung



Auf nähere Ausführungen zu den Gesetzmäßigkeiten des venulären Abstromes, der endothelialen Zellfunktionen u.a. Aspekte wird im Rahmen dieser Abhandlung verzichtet. Hierzu wird auf die Literatur verwiesen /3/ (Der Autor verweist auf die 2. Auflage seines Buches, da die 1. Auflage aufgrund des enormen Erkenntniszuwachses im Fachgebiet der letzten ca. 15 Jahre in vielen Teilen überholt ist.)

In der Figur 14 sind die wichtigsten Folgen einer gestörten Mikrozirkulation abschließend zusammengefaßt.

Figur 14  
Folgen einer Mikrozirkulationsstörung



## Zur Option einer physikalischen Stimulierung der defizitären spontanen autorhythmischen arteriolen Vasomotion

Im Mittelpunkt allen klinisch-pathophysiologischen Denkens steht : **Es sind im defizitären Fall die körpereigenen Regulationsmechanismen durch einen geeigneten physiologischen Reiz so zu stimulieren, dass diese wieder in die Lage versetzt werden die eingetretene Störung möglichst weitgehend selbst zu beheben. Ein derartiger physiologischer Reiz muß vom System als Stimulans erkannt werden.**

Wie bereits erwähnt, stehen für die großkalibrigen Arteriolenabschnitte eine Reihe hoch wirksamer medikamentöser Therapieoptionen zur Verfügung, jedoch nicht für die nachgeschalteten kleinkalibrigen Arteriolenverzweigungen. Viele Verminderungen des therapeutischen Erfolges und Therapieresistenzen haben hier ihre Ursache.

Der Einfluß verschiedener gefäßwirksamer Medikamente, wie z.B. der Beta-Rezeptorenblocker, auf die großkalibrigen Arteriolenabschnitte ist im Hinblick auf makrozirkulatorische Faktoren und einige mikrozykulatorische Wirkungen seit langem bekannt /1,2/. Die Bedeutung der lokalen Durchblutungsregulation durch die kleinkalibrigen Arteriolenabschnitte ist jedoch erst nachfolgend in den letzten 10 bis 15 Jahren durch intensive Forschungen zu Tage getreten. Da die spontane autorhythmische Vasomotion durch einen physikalischen Einfluß, die Schubspannung des strömenden Blutes, determiniert wird, lag es nahe nach einer physikalischen Therapieoption zu suchen, bei welcher die naturgegebenen körpereigenen Faktoren im defizitären Fall quasi „von außen“ simuliert werden. Ausgangspunkt dieser Überlegungen war die Analyse des Schwingungsverhaltens der kleinkalibrigen Gefäßwand unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (vergl. Figur 11, 12 und 13).

Wegen der Komplexität der physiologischen Regelungsvorgänge in den kleinkalibrigen Arteriolenabschnitten und der molekularbiologischen Abläufe, die im Rahmen dieser Abhandlung nur grundsätzlich angesprochen werden konnten, war von vorn herein nicht damit zu rechnen, dass causal-therapeutische Wirkungen durch einen derartigen physikalischen Stimulations-Reiz zu erzielen sind, sondern dass sich bestenfalls eine adjuvante Behandlungsmöglichkeit erschließt.

Als Trägerwelle eines geeigneten Stimulationssignals wurden sowohl elastomechanische Wellen als auch elektromagnetische Wellen in Betracht gezogen, wobei die elektromagnetischen Wellen schließlich den Vorzug erhielten.

---

Für die Festlegung der Energie-Beträge, welche durch das physikalische Stimulationssignal übertragen werden, waren die naturgegebenen Bedingungen maßgeblich (Übertragung sehr geringer Energiebeträge bei der schubspannungsabhängigen endothelvermittelten Tonusregulation der kleinkalibrigen Arteriolen). Man beachte hierbei, dass bei der körpereigenen Regulation die durch die Schubspannung des strömenden Blutes auf die lumenseitige Endotheloberfläche übertragenen sehr geringen Energiebeträge ausreichen, um durch endotheliale Biokatalysatoren (Enzyme) die notwendigen Aktivierungsenergien für die molekularbiologischen Vorgänge soweit herabzusetzen, dass die Regulation unter physiologischen Strömungsbedingungen stattfinden kann. Für eine wirksame physikalische Stimulierung wurden zunächst (elektro-)magnetische Flussdichten  $\sim 100 \mu\text{Tesla}$  als hinreichend angesehen.

Zur Festlegung einer geeigneten Signalkonfiguration wurde auf die Ergebnisse der Schwingungsanalysen des naturgegebenen physiologischen Schwingungsverhaltens der Arteriolenwand (s.o.) zurückgegriffen. Mit Hilfe eines elektromagnetischen Feldes als Energieüberträger wird ein amplituden-, frequenz- und phasenmoduliertes komplexes Signal, das aus sinusförmigen Teilschwingungen (in einem bestimmten Frequenzfenster ca. 5 bis 40 Hz) zusammensetzt, als physikalischer Reiz in das Gewebe übertragen.

Im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie an einer biometrisch definierten Stichprobe aus männliche Probanden mittleren Lebensalters mit chronischer Stressbelastung und leichter Mischinfektion wurden mittels hochauflösender Untersuchungsmethoden repräsentative Merkmale des Funktionszustandes der Mikrozirkulation in der abdominalen Subkutis nach Anwendung verschiedener elektromagnetischer Wechselfelder gleicher magnetischer Flussdichte und unter gleichen Untersuchungsbedingungen gemessen /7/. Zum Einsatz kamen die Weißlicht-Spektroskopie in Kombination mit der Laser-DOPPLER-Mikroflußmessung und eine vitalmikroskopische Untersuchungseinheit mit computergestützter Bildverarbeitung. Die untersuchten Merkmale waren :

- Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte in einem definierten Mikrogefäßnetzwerk nNP (als Maß für den Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken),
- venolenseitige Sauerstoffausschöpfung  $\Delta p\text{O}_2$ ,
- Flächeninhalt unter der Einhüllenden des Amplituden-Frequenz-Spektrums der spontanen arteriolen Vasomotion  $A_{\text{VM}}$ .

Zur statistischen Auswertung der erhaltenen Messdaten fand der WILCOXON-Rangsummentest ( $\alpha = 5\%$ ) Anwendung.

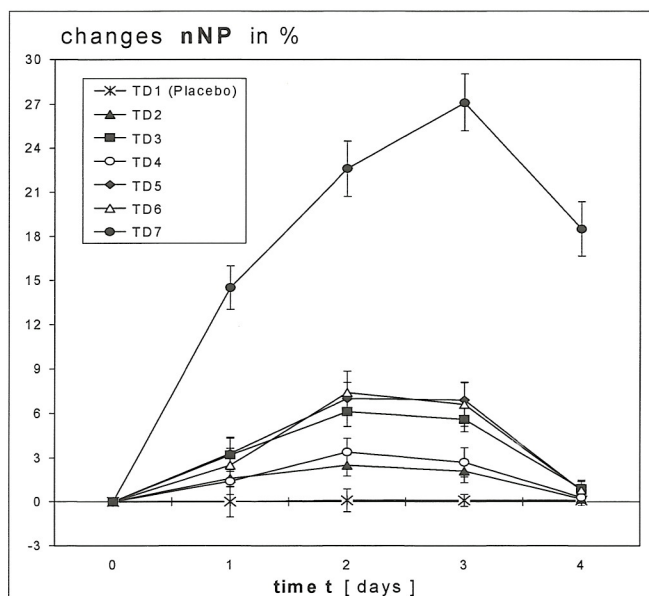
Als Testgeräte TD wurden eingesetzt :

- TD 1 (Placebo-Gerät),
- TD 2 – TD 6 (Geräte zur Erzeugung elektromagnetischer Wechselfelder mit einfachen rechteckförmigen-, dreieckförmigen-, sägezahnförmigen-, sinusförmigen- und amplitudenmodulierten sinusförmigen Schwingungen),
- TD 7 (Gerät mit amplituden-, frequenz- und phasenmoduliertem Signal, welches dem physiologischen Schwingungsverhalten der Gefäßwand kleinkalibriger Arteriolen entspricht, biorhythmisch definiertes Stimulationssignal).

Die Applikationen wurden jeweils in einem dreitägigen Behandlungsintervall (täglich 2 Applikationen von 10 min im zeitlichen Abstand von 2 Stunden) unter definierten Bedingungen vorgenommen. Die Messzeitpunkte der täglichen Messwerterhebungen waren :

- 0.d – Erhebung der Ausgangswerte vor Applikation,
- 1.d, 2.d und 3.d – unmittelbar nach der zweiten Behandlung am jeweiligen Behandlungstag,
- 4.d – Ermittlung des Abklingverhaltens der Merkmaländerungen.

Die Graphen in den Figuren 15, 16 und 17 informieren über die erhaltenen Messdaten.

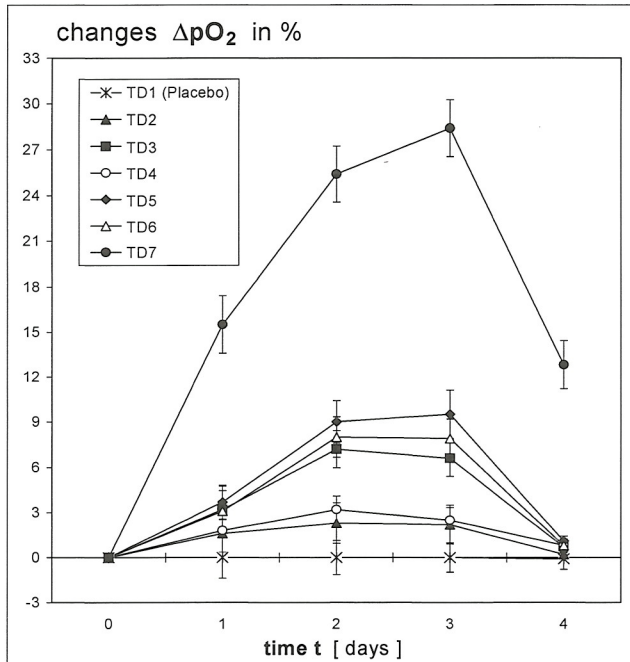


**Figur 15**  
Messdaten zum Merkmal  
„Anzahl der  
blutzellperfundierten  
Knotenpunkte nNP“  
(Mittelwerte und  
Standardabweichungen)

Ordinate –  
Änderungen in %.

Abszisse –  
Messzeitpunkte (Tage)

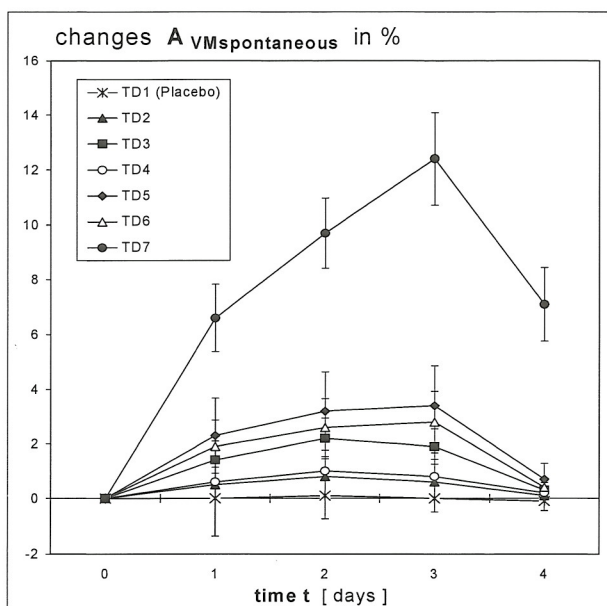




Figur 16  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Venolenseitige  
 Sauerstoffausschöpfung  
 $\Delta pO_2$ “  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

Abszisse –  
 Messzeitpunkte (Tage)



Figur 17  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Flächeninhalt unter der  
 Einhüllenden des  
 Amplituden-Frequenz-  
 Spektrums der spontanen  
 arteriölen Vasomotion  
 $A_{VM}$ “  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

Abszisse – Messzeitpunkte  
 (Tage)

Als Ergebnis der Untersuchungen wird festgestellt : Abgesehen vom wirkungslosen Placebo-Gerät (TD 1) haben die Testgeräte TD 2 bis TD 6 derart geringe Merkmaländerungen bewirkt, dass von einer prophylaktisch oder adjuvanten Behandlungswirkung nicht die Rede sein kann. Nur beim Testgerät TD 7 (biorhythmisch definiertes Stimulations-signal) erscheint eine prophylaktische bzw. adjuvant therapeutische Anwendung erfolgversprechend.

In einer weiteren kontrollierten Studie an einer biometrische definierten Stichprobe aus älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Wundheilungsstörungen wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß die adjuvante Anwendung einer biorhythmisch definierten physikalischen Stimulation defizitärer spontaner arteriolärer Vasomotion zur Steigerung des therapeutischen Erfolges etablierter Therapiekonzepte beitragen kann /9/. Untersucht wurden in einem 27-tägigen Behandlungsintervall 2 Teilstichproben :

- 
- Kontroll-Gruppe – klinikübliche Behandlung.
  - Test-Gruppe – klinikübliche Behandlung und zusätzliche adjuvante Anwendung eines biorhythmisch definierten physikalischen Stimulationssignals.
- 

Als Meßmethoden dienten die Weißlicht-Spektroskopie in Kombination mit der Laser-DOPPLER-Mikroflußmessung und eine vitalmikroskopische Untersuchungseinheit mit computergestützter Bildverarbeitung. Die untersuchten Merkmale waren :

- 
- Anzahl der blutzellperfundierten Knotenpunkte in einem definierten Mikrogefäßnetzwerk nNP (als Maß für den Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken),
  - venolenseitige Sauerstoffausschöpfung  $\Delta pO_2$ ,
  - Flächeninhalt unter der Einhüllenden des Amplituden-Frequenz-Spektrums der spontanen arteriolären Vasomotion  $A_{VM}$ ,
  - Anzahl adhärrierender weißer Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwand-Fläche  $A = 18000 \mu m^2$ , nWBC/A (erster Schritt einer zellulären Immunreaktion).
- 

Die statistischen Auswertung der Messdaten erfolgte mit dem WILCOXON-Rangsummentest ( $\alpha = 5\%$ ).

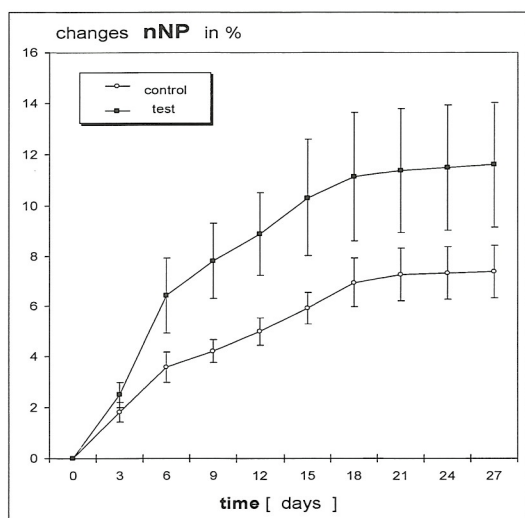
Die adjuvante Behandlung erfolgte im 27-tägigen Behandlungsintervall alle 3 Tage (2 Applikationen von 12 min im zeitlichen Abstand von 2 Stunden). Die Messwerterhebungen wurden unter konstanten Randbedingungen am jeweiligen Behandlungstag unmittelbar nach der letzten täglichen Behandlung vorgenommen :

---

0.d –Erhebung der Ausgangswerte vor Applikation,  
 3.d, 6.d, 9.d, 12.d ... 27.d – unmittelbar nach der zweiten  
 Behandlung am jeweiligen Behandlungstag.

Messort war eine definierte subkutane Geweberegion (entsprechend der  
 Wundregion, Knöchelbereich/Fußregion). Gemessen wurde im  
 Randbereich der Wunde ( 8mm vom Wundrand entfernt).

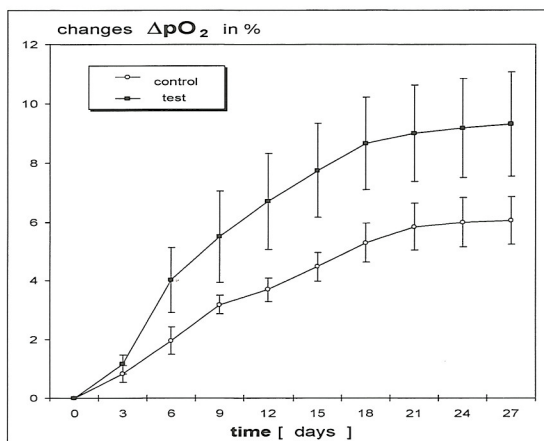
Die Figuren 18 bis 21 informieren über die erhobenen Messdaten.



Figur 18  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Anzahl der  
 blutzellperfundierten  
 Knotenpunkte nNP“  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

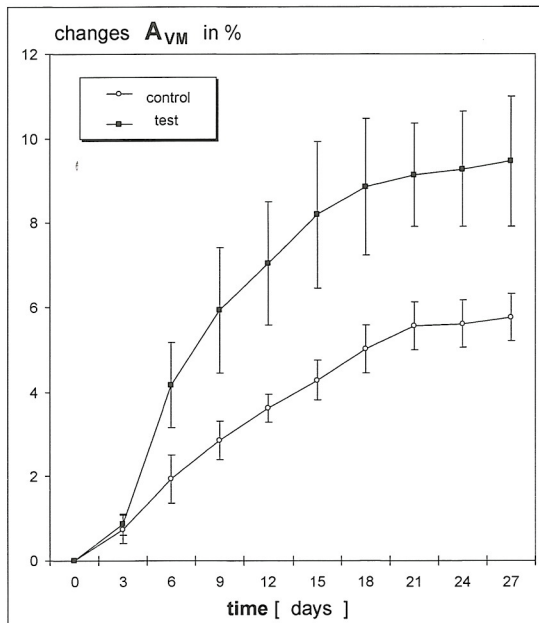
Abszisse – Messzeitpunkte  
 (Tage)



Figur 19  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Venolenseitige  
 Sauerstoffausschöpfung ΔpO<sub>2</sub>“  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

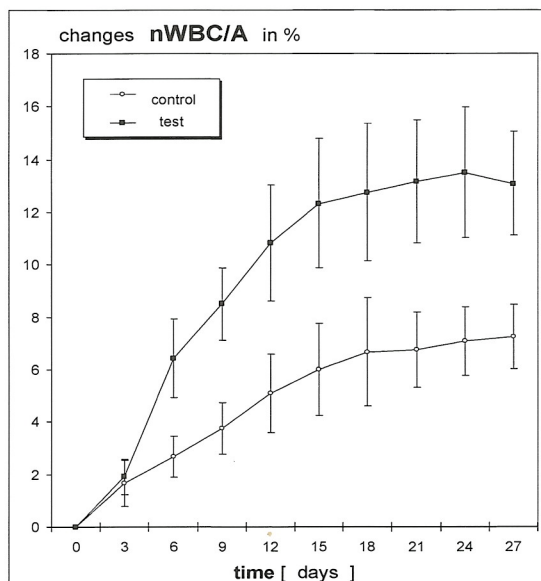
Abszisse – Messzeitpunkte  
 (Tage)



**Figur 20**  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Flächeninhalt unter der  
 Einhüllenden des  
 Amplituden-Frequenz-  
 Spektrums der spontanen  
 arteriölen Vasomotion  $A_{VM}$ “  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

Abszisse – Messzeitpunkte  
 (Tage)



**Figur 21**  
 Messdaten zum Merkmal  
 „Anzahl der adhären-  
 derenden weißen Blutzellen an einer  
 definierten  
 Venoleninnenwand-Fläche  
 $nWBC/A$ “  
 (Mittelwerte und  
 Standardabweichungen)

Ordinate –  
 Änderungen in %.

Abszisse – Messzeitpunkte  
 (Tage)

Auch die planimetrische Ermittlung der Wundfläche erbrachte signifikante Merkmalunterschiede zwischen beiden Teilstichproben. Am 27. Tag hatte sich die Wundfläche bei den Patienten der Kontroll-Gruppe um ~ 41% verkleinert, bei den Patienten der Test-Gruppe um ~ 64%.

Die erhobenen Messdaten sprechen für eine adjuvante Anwendung biorhythmisch definierter physikalischer Stimulations-Reize zur Therapieoptimierung etablierter Behandlungskonzepte im Fall stoffwechselinadäquater Durchblutungsregulationen sowie für eine erfolgversprechende Ergänzung prophylaktischer Maßnahmen.

Die erzielten Untersuchungsergebnisse werden als Ermutigung für weiterführende Untersuchungen angesehen (siehe auch /4, 5, 6, 8, 10, 11/).

## Literatur

1

Klopp R.; J.Schulz, W.Niemer :  
Effects of the beta-receptor blocker Nebivolol on the functional state of microcirculation of elderly patients.  
Eur J Ger 8, S2 (2006) 247-302

2

Klopp R.; J.Schulz, W.Niemer :  
Effects of the beta-receptor blocker Nebivolol on the functional state of microcirculation of elderly patients with primary arterial hypertension.  
Eur J Ger 9, 1 (2007) 31-38

3

Klopp R. :  
Mikrozirkulation im Fokus der Forschung.  
Mediquant-Verlag, Vaduz/Triesen (2008), 580 Seiten,  
2. aktualisierte und erweiterte Auflage in Vorbereitung

4

Klopp R., W. Niemer, J. Schulz :  
Effects of physical stimulation of spontaneous arteriolar vasomotion in patients of various ages undergoing rehabilitation.  
Complement Integr Med 10 Suppl (2013) 515-521

5

Klopp R., W. Niemer, J. Schulz, K.J. Ruhnau :  
Influence of a specific, biorhythmically defined physical stimulus on deficient vasomotion in small-caliber arterioles in the subcutis in patients with diabetic polyneuropathy.  
Complement Integr Med 10 Suppl (2013) 523-529

6

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 rehabilitation patients.  
Complement Integr Med 10 Suppl (2013) 531-539

7

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.  
Complement Integr Med 10 Suppl (2013) 541-549

8

Klopp R., W. Niemer :

Vergleichende Untersuchung zu Möglichkeiten einer physikalischen Stimulation der spontanen arteriölen Vasomotion bei Regulationsdefiziten der Organdurchblutung.

Dt. Z. F. Komplet. Med (2013 )

9

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 Typ II und Wundheilungsstörungen.

European Journal of Geriatrics, Z.f. Gerontologie und Geriatrie (2014) Band 47, Heft 5, S. 415-423

10

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

11

Klopp R., W. Niemer, J. Schulz, O. Marksteder, N. Abdulkerimova, J. Basler :

Adjuvante Anwendung der physikalischen Vasomotionsstimulation zur Konditionierung älterer Patienten mit Diabetes mellitus Typ II.

Archiv euromedica, 1, 2016, 2-9