

CONTENTS

<p><i>R. Klopp, W. Niemer, J. Schulz, O. Marksteder, N. Abdulkherimova, J. Basler</i> ADJUVANTE ANWENDUNG DER PHYSIKALISCHEN VASOMOTIONSSTIMULATION ZUR KONDITIONIERUNG ÄLTERER PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS TYP II 2</p>	<p><i>T.E. Popova, A.A. Tappakhov, N.A. Shmayder, I.P. Artyukhov, M.M. Petrova, E.E. Komnikova, A.D. Alekseeva, A.Yu. Petrova, N.Yu. Gorokhova, T.Ya. Nikolaeva, L.A. Klarov, N.A. Vasilyeva, L.T. Okoneshnikova</i> ABOUT VALUE OF CSF ANALYSIS AND OPPORTUNITIES OF OTHER RESEARCH METHODS IN DIAGNOSTICS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: CASE STUDY 26</p>
<p><i>V.M. Krestyashin, V.V. Murga, L.V. Rasskazov, Y.N. Ivanov, N.S. Marasanov</i> ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE FORMATION OF COMPLICATED SURGICAL DISEASES OF THE KNEE IN CHILDREN 10</p>	<p><i>R. Westhaus</i> NEUE BEHANDLUNGSOPTION DES CHRONISCHEN KNOCHENMARKÖDEMS 32</p>
<p><i>V.M. Krestyashin, D.Y. Vibornov, A.O. Domarev, I.V. Krestyashin, A.V. Isakov</i> ABOUT ANALGESIA FOR INFANTS DURING TRANSCUTANEOUS ACHILLOTOMY AT TREATMENT OF CONGENITAL CLUBFOOT BY PONSETI METHOD 13</p>	<p><i>M. Bimmler</i> AGONISTISCHE AUTOANTIKÖRPER ALS GEFÄß SCHÄDIGENDE KOMPONEN TE BEI DIABETES UND DEMENZ..... 37</p>
<p><i>J.V. Maksimova, E.V. Svetschnikova, V.N. Maksimov, S.G. Lykova, I.O. Marinkin, O.B. Nemchaninova</i> GENETISCHE ASPEKTE DER ATOPISCHEN DERMATITIS 16</p>	<p><i>L. Luzina-Chju, K. Luzina</i> POTENTIALITIES OF ADDITIONAL METHODS IN THE TREATMENT OF SOME RENAL PROBLEMS..... 37</p>
<p><i>M. Pirlet-Gottwald</i> DIE BEDEUTUNG VON MIKROZIRKULATIONSSTÖRUNGEN AUF DAS MESENCHYMALE IMMUNSYSTEM. THERAPEUTISCHE ANSÄTZE DER PHYSIKALISCHEN GEFÄßTHERAPIE BEMER® 23</p>	

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. Auflicht-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

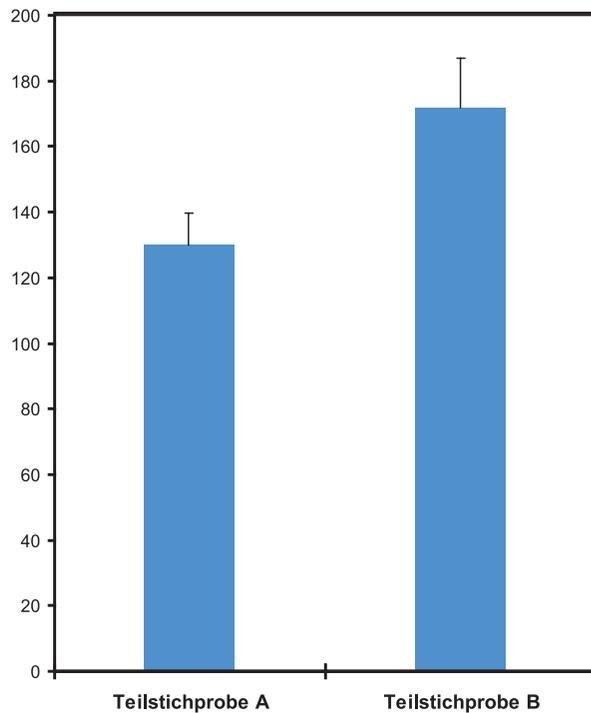


Abb. 1. Prozentuale Änderung der Wegstrecke, die am 30 Tag von den Patienten der Teilstichproben A und B ermüdungsfrei zurückgelegt werden konnte (nach subjektiven Angaben der Patienten). Die Ausgangswerte am 0. Tag (vor Behandlung) wurden gleich 100% gesetzt.

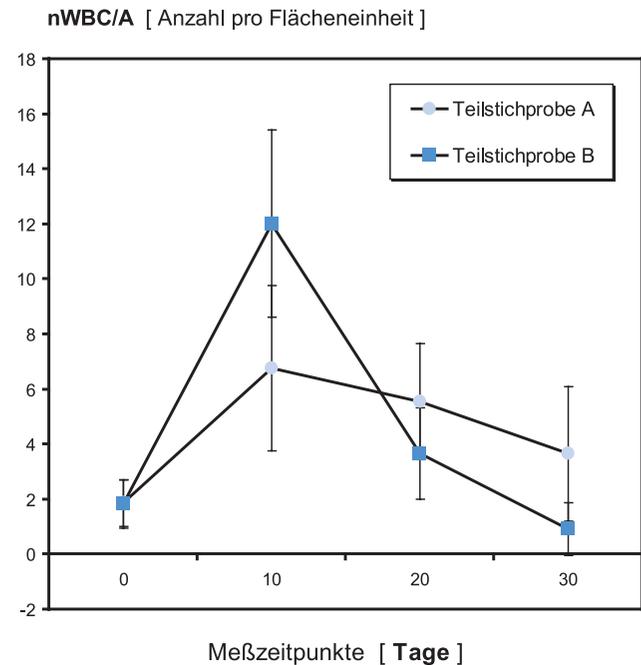


Abb. 2. Anzahl adhärerender weißer Blutzellen nWBC an einer definierten Venoleninnenwand-Fläche A, nWBC/A (Mittelwerte und Standardabweichungen). Targetgewebe Subkutis. Ordinate: Anzahl pro Definitionsfläche. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

Änderungen Q_{RBC} in %

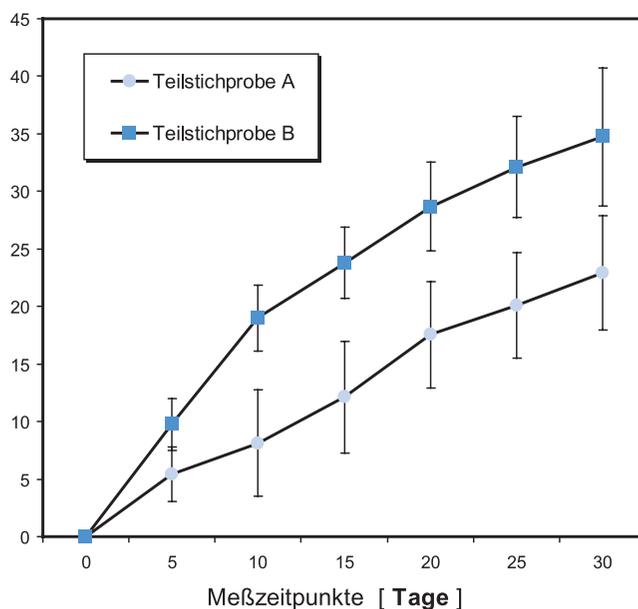


Abb. 3. Strömungsfluss der roten Blutzellen in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur, Q_{RBC} (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Änderungen in Prozent. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

Änderungen ΔpO_2 in %

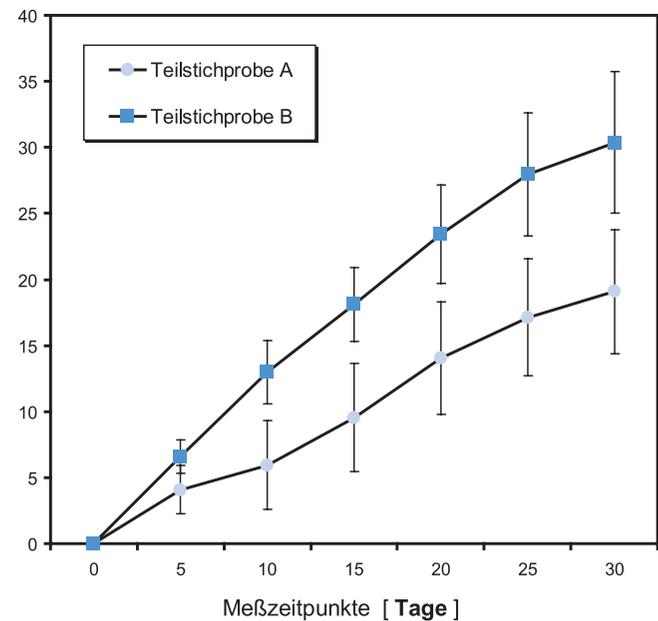


Abb. 4. Venolenseitige Sauerstoffausschöpfung ΔpO_2 in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Änderungen in Prozent. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

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).

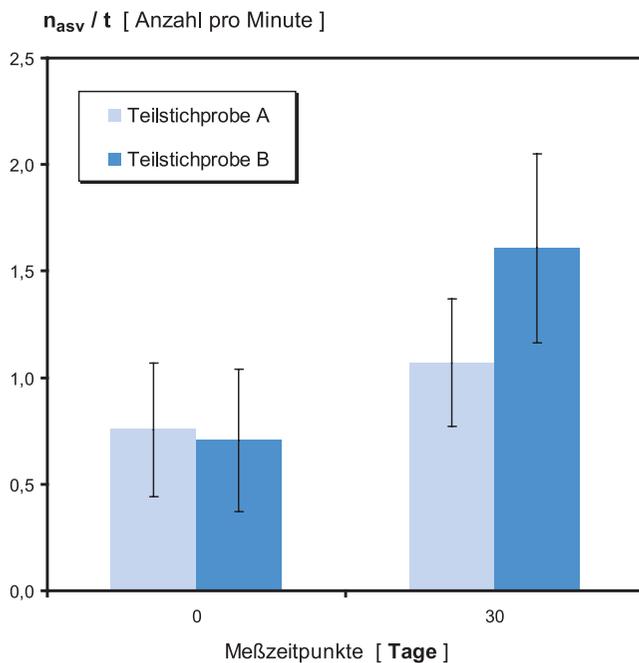


Abb. 5. Anzahl der spontanen autorhythmischen arteriölen Vasomotionsschwingungen pro Minute n_{asv}/t in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur (Mittelwerte und Standardabweichungen). Ordinate: Anzahl pro Minute. Abszisse: Messzeitpunkte (Tage).

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]

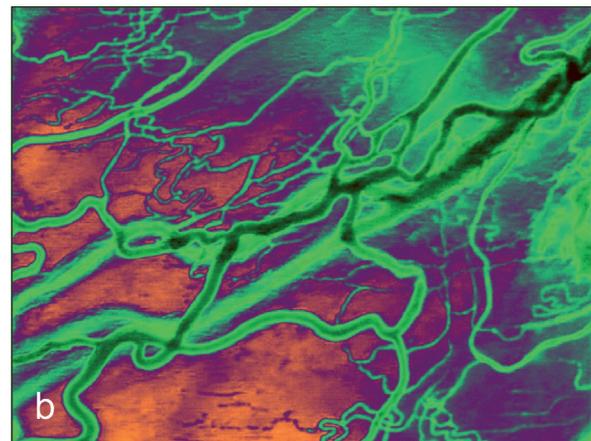
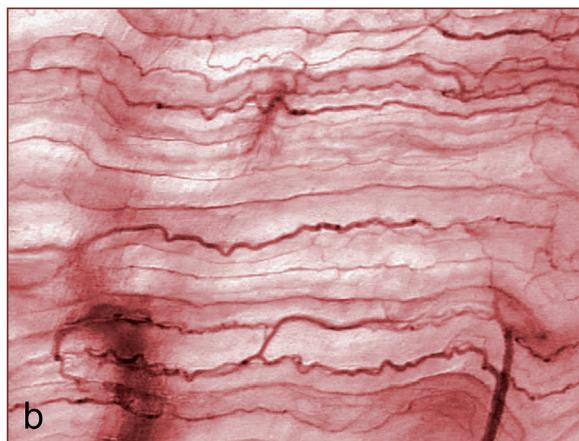
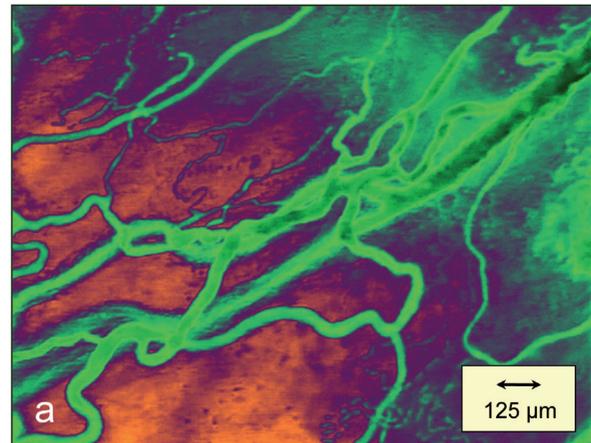
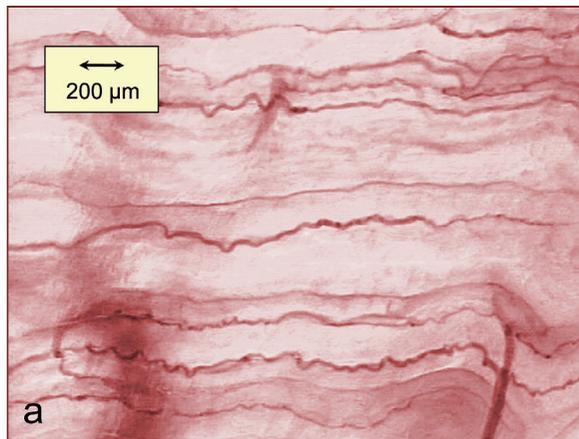


Abb. 6. Verteilungszustand des Plasma-Blutzell-Gemisches in den mikrovaskulären Netzwerken der Wadenmuskulatur am 0. Tag und am 30. Tag bei einem Patienten der Teilstichprobe B. Vitalmikroskopisches Befundbeispiel (Arteriolen, Kapillaren, Venolen), Pseudofarbtransformation der Primärabbildungen (die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

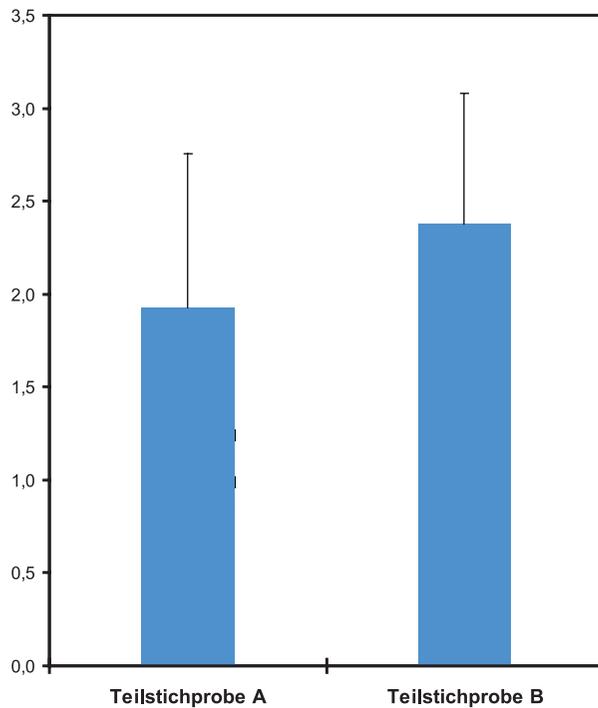


Abb. 8. Subjektive Bewertung des Behandlungserfolges durch die Patienten der Teilstichproben A und B am 30. Tag (gem. quantitativer Zuordnung der Antworten von +3 bis -3).

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.

ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE FORMATION OF COMPLICATED SURGICAL DISEASES OF THE KNEE IN CHILDREN

*V.M. Krestyashin, V.V. Murga, L.V. Rasskazov,
Y.N. Ivanov, N.S. Marasanov*

*Children's Regional Hospital, Department of Child Surgery
and Department of Traumatology and Orthopedics
of TSMU, Tver, Russia*

Correspondence address:

*Vladimir V. Murga
Sovetskaya, 4, Tver, Russia, 170100,
Department of Pediatric Surgery,
childtv@mail.ru +7 903 6305748*

ABSTRACT — The aim of this study is to establish the connection between the development of complications in surgical pathology of the knee joint and the presence of the patient connective tissue dysplasia.

MATERIAL AND METHODS

The study included 183 children with confirmed surgical pathology of the knee at the age of 4 to 17 years who were treated in the clinic of traumatology and orthopedics Children's Regional Clinical Hospital of the city of Tver. The main group consisted of 98 patients with complicated diseases of the knee joint, the control group consisted of 85 children with a favorable course of the disease. The structure of the knee joint disease in patients examined presented in the diagram (fig. 1).

Analysis of clinical and anamnestic data included detailed examination of genealogical, biological and socio-environmental factors.

RESULTS AND DISCUSSION

A survey of patients revealed that patients with complicated course of the disease more often than in the control group were diagnosed phenotypic signs of connective tissue dysplasia (table. 1).

It was found that the children of the main group more frequently diagnosed malformations of the heart (4.32 times), prolapse of the mitral valve I–II degree (18.32 times), extra chords of the heart (3,18 times). Disturbance of vision in this group of patients,



*Vladimir M. Krestyashin MD,
professor of the Department of
pediatric surgery RSRMU of
N.N. Pirogov*



*Vladimir V. Murga MD,
PhD, Associate Professor of
the Department of Pediatric
Surgery, Tver State Medical
University*



*Leonid V. Rasskazov MD, PhD,
Head of the orthopedic trauma
unit of Tver Children's Regional
Hospital*



*Yuriy N. Ivanov – orthopedic
trauma unit of Tver Children's
Regional Hospital*



*Nikolay S. Marasanov
Assistant of the Department of
Traumatology and Orthopedics,
Tver State Medical University*

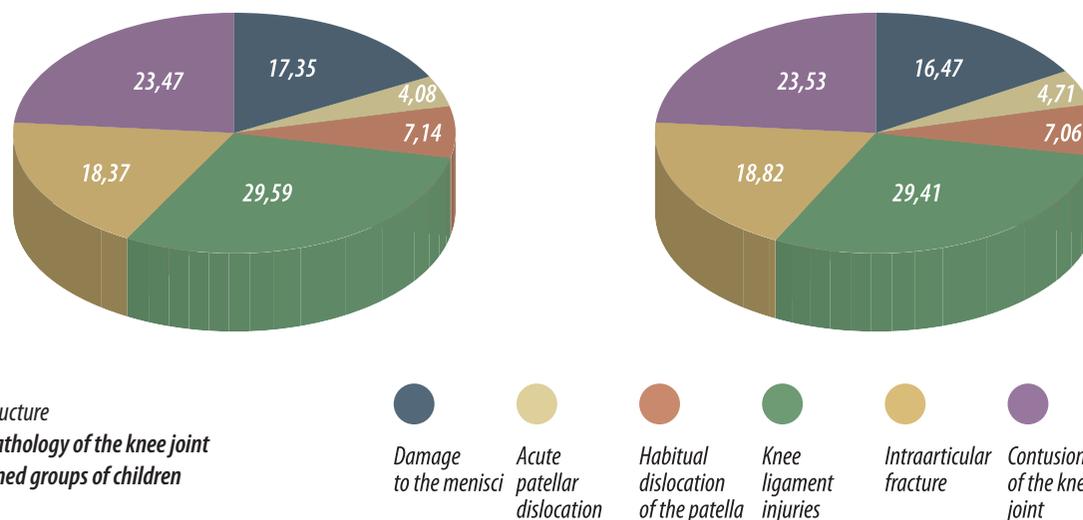


Fig. 1. The structure of surgical pathology of the knee joint in the examined groups of children (1°=3,6%)

Table 1. The distribution of children surveyed by the presence of secondary phenotypic signs of connective tissue dysplasia (abs. %)

Sign	Main group n=98		Control group n=85		Significance of differences
	n	%	n	%	
Clinodactyly	71	72,45	4	4,71	0,001
Eye hypertelorism	12	12,24	1	1,18	0,001
Protruding ears	37	37,76	13	15,29	0,001
Expansion of the first interdigital space of the foot	42	42,86	9	10,59	0,001
Changes in the skin (dark spots, lesions of depigmentation)	88	89,8	19	22,35	0,001
Stretch marks on the skin	15	15,31	4	4,71	0,05
Malocclusion	29	29,59	9	10,59	0,001
Low line of hair growth on the forehead and neck	22	22,45	7	8,24	0,01

compared with the control, occurred most 2.54 times, including myopia 2.6 time (p <0.01).

In a study of the state of the musculoskeletal system established significant differences between the study and control groups of patients, as shown in table 2.

In patients with complicated surgical diseases of the knee changes, inherent to connective tissue dysplasia were installed and at the biochemical level. Patients of the main group noted a decrease in quartile range (25–75%), alkaline phosphatase level values on the background of increase in the overall spread of values in this indicator compared to the control group. In this case the median concentration of alkaline phosphatase in children with complicated disease was lower than in the control group. In children, the main group showed an increased fibrinogen level range, sialic acids, magnesium of erythrocyte and reduction of matrix metalloproteinase I and matrix metalloproteinases IX in serum. In the blood serum of children with compli-

cated disease median level of the C-terminal telopeptide of collagen type I (CrossLaps) was lower than in the control group.

Thus, the study revealed that children who have surgical knee joint diseases have a complicated course, observed phenotype, cardiac, visceral and biochemical signs of connective tissue dysplasia. In our opinion, connective tissue dysplasia should be referred to one of the major risk factors leading to complications of the disease. The data should be considered when choosing the volume of diagnostic and therapeutic interventions in patients with traumatic injuries and surgical diseases of the knee joint.

REFERENCES

1. ANDREEVA T.M. Injuries, orthopedic disease, the state of trauma and orthopedic care population of Russia. / T.M. Andreeva, E.V. Ogryzko, M.P. Popov // Directory / Min. Health and Human Services. Development. FSI CITO N.N. Priorov. 2007 p. 2–4.

Table 2. Features examination of the musculoskeletal system in children with surgical pathology of the knee joint

Sign	Main group n=98		Control group n=85		Significance of differences
	n	%	n	%	
spinal path ology	94	95,92	24	28,24	0,001
limb deformity	84	85,71	14	16,47	0,001
chest deformity	16	16,33	5	5,88	0,05
asthenic constitution	74	75,51	13	15,29	0,001
joint hypermobility	53	54,08	5	5,88	0,001
longitudinal flat feet	91	92,86	15	17,65	0,001
cross flat feet	71	72,45	11	12,94	0,001
combined flat feet	81	82,65	16	18,82	0,001
adduction of the forefoot	27	27,55	1	1,18	0,001
valgus deformity of the first toes	56	57,14	13	15,29	0,001
hollow foot	10	10,2	1	1,18	0,001

2. **MERKULOV V.N.** Features of intra-articular soft tissue injuries in children / V.N. Merkulov, B.G. Sambatov // Pediatric Surgery. – 2009. – № 2. – p. 4–7.
3. **KRESTYASHIN I.V.** Modern patient selection criteria for successful cooperation of surgical and anesthetic care in a center of ambulatory surgery, traumatology, orthopedics / I.V. Krestyashin, D.Y. Vybornov, V.M. Krestyashin, A.O. Domarev, S.M. Stepanenko, A.V. Isakov, V.V. Indienko // Pediatric Surgery. 2015. V. 19. № 3. p. 40–43.
4. **KADURIN T.I.** Connective tissue dysplasia/ T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova // Guidelines for doctors. – SPb.: Albee-SPb, 2009. – 704 p. pic.
5. **STROEVA YU.I.** System connective tissue pathology: A Guide for Physicians / red. Yu.I. Stroeva, L.P. Churilova // SPb.: "ELBI-SPb", 2014. – 368s, pic.

ABOUT ANALGESIA FOR INFANTS DURING TRANSCUTANEOUS ACHILLOTOMY AT TREATMENT OF CONGENITAL CLUBFOOT BY PONSETI METHOD

*V.M. Krestyashin, D.Y. Vibornov, A.O. Domarev,
I.V. Krestyashin, A.V. Isakov*

*The Department of Paediatric Surgery of N.I. Pirogov Russian
National Research Medical University,
N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital №13*

Method of treatment of congenital clubfoot developed by Professor Ignacio Ponseti as the most effective and humane has won the recognition of specialists throughout the world. Currently in our clinic has experience treating more than 400 feet. The main contingent of patients from the children's orthopedist using the Ponseti method, children first months of life, which in most cases required percutaneous achillectomy. It is known that the condition of hyperalgesia in the neonatal period may alter the "program" of response to pain in the future and lead to the appearance of pain behavior in response to nabulivou stimulus. The use of local anesthetic injection may create technical difficulties in the location of the tendon. This has prompted us to search for an optimal patient-physician method of analgesia manipulation, which was a comparison of different schemes of anesthesia and sedation in achillectomy in newborns in the outpatient setting. A long tradition of interdisciplinary links within the same clinic allowed us to undertake the present study — a joint work of children's orthopedists and anesthesiologists.

One of the main tasks of the anesthesiologist is pain management during and after surgery. Pain, as defined by the International Association for the study of pain is an unpleasant sensory or emotional experience associated with established or potential tissue damage, or described such damage. Pain is always subjective and each individual uses in their description of the word in accordance with previous life experience (IASP, 1979). The formation of nociceptive pain is provided by the analyzer in response to the effects of damaging factors, or oxygen starvation of tissues. In the body there are and antinozipeptivna system that monitors the nociceptive system and prevents overexcitation (increase in braking effect in response to the growing strength of the nociceptive stimulus).

Unfortunately, more recently, in the early 80-s of the last century it was believed that the newborn is



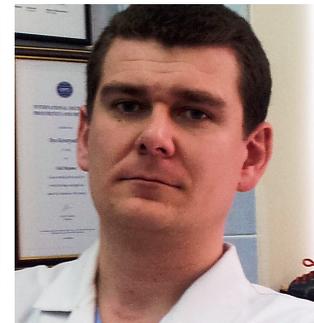
V. M. Krestyashin MD, prof.



D.Y. Vibornov MD, prof.



A.O. Domarev MD



I.V. Krestyashin MD, ass. prof.



I.V. Isakov MD, ass. prof.

insensitive to pain, and premature babies do not feel it at all. Appropriate medical procedures were carried out sometimes "Malaguena" way from the standpoint of pain and pain relief known to date. Misconceptions regarding neonatal pain, there are to date:

— newborns do not have the neurological basis for the perception of pain and therefore do not feel pain or less sensitive to it;

- newborns do not remember pain, and it has no adverse effects;
- newborn too dangerous to prescribe pain medications because of the high risk of side effects.

Features of the nociceptive system of the newborn are: low pain threshold, prolonged response to pain. The large width and overlap of receptor fields, and an immature system of descending control contribute to the higher sensitivity to pain influences at this age (Tibboel D., Anand K. J., 2006, Simons S. H 2006).

Given the above, it is necessary to acknowledge the existence of neonatal pain; and we may even believe that they are more intense than in adults and older children. However, the perception of pain itself is not the biggest problem when carrying out painful manipulations in neonates. It is proven that excessive activity in the developing Central nervous system caused by pain, alters and impairs normal synaptic development. The FLACC scale was developed by the staff of the University of Michigan in 1997 to assess pain intensity in young children (not yet able to speak) in the postoperative period; based on behavioral responses. Assessment can be done awake baby and sleeping.

Interpretation of results: 0 points — the child is relaxed and feels comfortable; 1–3 points — mild discomfort; 4–6 points — moderate pain; 7–10 points — severe discomfort and/or pain.

Scale Douleur Aigue Nouveau-né (DAN) is a behavioral scale developed to quantify acute pain in newborn infants. It is believed that when indicators of pain ≥ 3 treatments painful in 95% of cases, with pain ≤ 2 procedures are painless in 88% of cases. Other behavioral scale for assessment of pain in children generally similar to the one presented.

When deciding on the tactics of management of children with pain syndrome, the doctor needs to weigh the immediate risks and benefits of analgesia in the infant, as well as to analyze possible long-term effects as recurring episodes of acute pain and prolonged anesthesia (if required). The fight against pain in children includes preventive measures, nonpharmacological and pharmacological means.

Prevention of acute pain in newborns:

- limiting the number of painful procedures;
- painful procedures should ensure trained personnel;
- ensure adequate sedation before invasive procedures;
- the use of appropriate atraumatic/traumatic equipment and tools.

Non-pharmacological methods:

- delicate swaddling, the baby support comfortable body position rolls;

- solution of sucrose 24%, 2 ml for 2 min before the procedure and several times during its conduct (oral); also the application of glucose solution 40%;
- contact "skin to skin" mother and child (touching, stroking, etc.);

Pain relief medication:

1) local anesthetics:

— EMLA (EMLA — Eutectic Mixture of Local Anesthetics) is a mixture of 2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine based cream (put not later than one hour prior to the procedure);

— tetracaine cream 4% (amethocaine), onset of action in 30–40 minutes;

— lidocaine (subcutaneously; buffering the lidocaine solution (1/10 diluted with a solution of bicarbonate 1 mEq/ml) can reduce the start time without affecting the efficiency and duration of anesthesia);

2) NSAIDs:

— paracetamol: 10–12 mg/kg orally every 4–6 hours; 20–25 mg/kg rectally every 4–6 hours.

— ibuprofen: 5–10 mg/kg every 6–8 hours orally; 10 mg/kg intravenously, with repeated doses at a dose of 5 mg/kg after 24 and 48 hours (for closure of the arterial duct);

3) opioid analgesics:

— fentanyl: analgesia and sedation of 1–2 mcg/kg IV slow jet every 2–4 hours; anesthesia — 20–50 mcg/kg;

— morphine: analgesia — 100 mcg/kg by slow intravenous or intramuscular injection every 10–12 hours; infusion in severe pain — an intravenous bolus of 100 μ g/kg for 1 hour, and then 10–15 mcg/kg/h;

4) sedation: children as a sedative drug is most appropriate is midazolam (dormicum), because it has a more pronounced and rapid anxiolytic and sedative effects compared to other benzodiazepines; 0.2 mg/kg slowly intravenously/ intramuscularly/ orally.

Since our study focuses on the problem of anesthesia achillotomy in the treatment of congenital clubfoot by the Ponseti method, note that the attention this issue is given little information about the anesthesia rather meager, and largely limited to recommendations on the implementation of local anesthesia and light sedation. It is also possible to perform operations under General anesthesia. As we use a local anesthetic EMLA (cream lidocaine-prilocaine); there is evidence of the successful use of this local anesthetic during operations in newborns, particularly when circumcision. In addition, orthopedic manipulation in infants use of NSAIDs — paracetamol and ibuprofen. Ibuprofen is more preferable as compared with other NSAIDs or paracetamol it has the following advantages: unlike paracetamol does not form toxic metabolites, and its toxicity after accidental or

deliberate overdose below; ibuprofen has a relatively high therapeutic index (about 4 times higher than that of paracetamol); number of NSAID ibuprofen is better tolerated by adults and is characterized by greater tolerance in children; use of ibuprofen leads to the development of Reye's syndrome; unlike paracetamol ibuprofen has anti-inflammatory effect. Ibuprofen are increasingly used in babies and even premature babies.

In the present study 2011–2015 included more 100 children in the age from 1.5 to 11 months of life with unilateral idiopathic congenital clubfoot. Equivalent to using medical support for patients with bilateral pathology, we have not included them in this study. All patients hellotime was conducted as a phase of treatment to address the equinus component of the deformity were performed on an outpatient basis. After the procedure, superimposed circular plaster bandage with overcorrection of the deformity.

The main contingent of patients pediatric orthopedics, treating the Ponseti method, children first months of life, which in most cases require a percutaneous achillotomy. It is known that the condition of hyperalgesia in the neonatal period, influences the development of the system of nociception, changes the 'program' of response to pain in the future and leads to the appearance of pain behavior in response to nabulivou stimulus. The use of local injectable anesthesia may create technical difficulties in the location of the tendon. The clinical effectiveness of different schemes of sedation and analgesia were evaluated in five samples: 1 group — 9 children — oral sedation Midazolam 0.2 mg/kg + Ibuprofen suppositories + EMLA cream; group 2 — combination of sedation with Ibuprofen — 9 patients; the third group consisted of 7 children with anesthesia Ibuprofen; the fourth of 6 children with applicational anesthesia. The fifth group consisted of children who used a combination of local anesthesia: EMLA with lidocaine injection to 7 patients. For child's comfort during the procedure was used 40% glucose solution.

Evaluation of behavior and pain response during the procedure was conducted three times: during the modified incision, the application of local antiseptics and modelling plaster bandage with dorsal flexion of the foot was Used by North American and European scales FLACC and DAN.

Fewer points were awarded to children who are most comfortable with undergoing the procedure, more patients are experiencing maximum discomfort. So, the minimum score was observed in groups that used sedation, the average score among children in groups of Ibuprofen and local anesthesia with Lidocaine. Maximum score was observed in patients who underwent only anesthesia application. In group c

stand-alone application EMLA, the points earned in both scales testified about inadequate pain child protection that could lead to serious consequences of uncontrolled pain. The result of analgesia when using NSAIDs in the group III correlated with the effect of local injection anesthesia in group V, which is essential for the comfort of the doctor, as it allows to avoid difficulties with the detection of the tendon under infiltration anesthesia with preservation of adequate analgesia. In a group where sedation combined with anesthesia ibuprofen and EMLA local application, was marked by the optimal level of sedation and analgesia.

The obtained data have found wide clinical use in our practice, confirming its effectiveness. We apply the method of medical support achillotomy in children can be recommended a wide range of children's orthopaedic surgeons involved in the treatment of congenital clubfoot by the Ponseti method.

REFERENCES

1. **A. A. STEPANOV, G. V. YATSYK, L. S. NAMAZOVA** Method of preventing pain in infants during vaccination // *Pediatric pharmacology*, 2007, No. 1
2. **SYNKOVA G. F.** Main problems of nurses in assessing pain in infants // *Home nurse*, No. 12–2009
4. **ZHIRKOVA YU. V.** Prevention and treatment of pain in newborns with surgical diseases. The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical Sciences; Moscow, 2011.
5. **ANAND K. J. S., BERGQVIST L., HALL R. W.** Acute pain management in Newborn Infants // *PAIN: clinical updates*, Vol. XIX, Issue 6
7. **LYNN STAHELI, IGNACIO PONSETI, & OTHERS.** Clubfoot: Ponseti Management, 2009
8. **YORAM HEMO, EITAN SEGEV, ARIELLA YAVOR, DROR OVADIA, SHLOMO WIENTROUB, SHLOMO HAYEK AND** The influence of brace type on the success rate of the Ponseti treatment protocol for idiopathic clubfoot // *Journal of Children's Orthopaedics*, 2011, April, 5(2)
9. **V. F. LANDINSKY, M. A. VAVILOV, T. E. A. L. SKLADNEVA.** Treatment of children with congenital clubfoot by the Ponseti method I. // *Traumatology and orthopedics Russia*, 2008, 2(48)
10. **LUCASZ MATUSZEWSK, LESZEK GIL, AND JACEK KARSKI** Early results of treatment for congenital clubfoot using the Ponseti method // *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2012, July, 22(5)
11. **MILIND M PORECHA, S DIPAK PARWAR, HIRAL R CHAVDA** Mid-term results of Ponseti method for the treatment of congenital idiopathic clubfoot – (A study of 67 clubfeet with mean five year follow-up) // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2011, 6
14. **Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management**, 2nd Edition. A Guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland / *PEDIATRIC ANESTHESIA*, Volume 22, Issue s1, July 2012

GENETISCHE ASPEKTE DER ATOPISCHEN DERMATITIS

*J.V. Maksimova, E.V. Svetschnikova, V.N. Maksimov,
S.G. Lykova, I.O. Marinkin, O.B. Nemchaninova*

*BI HSW Nowosibirsker Staatliche Medizinische Universität
FSBE „Wissenschaftsinstitut der Therapie“, Sibirische Abteilung
der Russischen Akademie medizinischer Wissenschaften,
Nowosibirsk
„Medinzentrum“, GlavUpDK, Auswärtiges Amt Russlands*

Correspondence address:

*Elena V. Svetschnikova
autograff@bk.ru*

Die Struktur der Menschenpathologie besteht aus Sicht der medizinischen Genetik aus einigen Hauptgruppen der Krankheiten: Chromosomenkrankheiten, monogene Krankheiten, multifaktorielle Krankheiten und Krankheiten mit nichttraditionellem Vererbungstyp. Es wird angenommen, dass etwa 90% der Krankheiten zur multifaktoriellen Kategorie gehört. Noch am Anfang der Entwicklung der medizinischen Genetik wurde vermutet, dass sich der Anteil der multifaktoriellen Krankheiten in der Struktur der menschlichen Pathologie je nach Kumulierung fundamentaler Kenntnisse verringern wird, infolge des Überganges einiger Fälle in andere Kategorien, in erster Linie in die Kategorie der monogenen Krankheiten. Es ist interessant, aus dieser Sicht mit Bezug auf die letzten Angaben die meist verbreitetste Hautkrankheit des Kindesalters zu behandeln – atopische Dermatitis (weiter AD). Als Phänotyp stellt sie einen heterogenen Zustand, hinsichtlich der Ätiologie, dar. In dem bekannten Leitfadens zur Dermatologie werden drei Hauptarten von Defekten bei der AD unterschieden: 1. Defekte der Schrankenfunktion der Epidermis, 2. Defekte der angeborenen Immunität, 3. Defekte der Immunregulation [2]. Im Online-Katalog der Gene und genetischer Menschenkrankheiten OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) befinden sich 202 Beiträge zur Suche nach dem Schlüsselwort „atopic dermatitis“ [56]. Der bedeutendste Teil dieser Gene und Phänotypen hängt mit der Funktionsfähigkeit des Immunsystems zusammen – das ist ein Thema für selbständige Untersuchungen. In der vorliegenden Übersicht wird die Aufmerksamkeit dem restlichen Teil geschenkt.

Nach den Forschungsangaben lässt sich die durch die Familiengeschichte bedingte Belastung bei 80% der unter der AD leidenden Kinder bemerken. Dabei



J.V. Maksimova



E.V. Svetschnikova



V.N. Maksimov



S.G. Lykova



O.B. Nemchaninova



I.O. Marinkin

wird häufiger der Zusammenhang mit atopischen Krankheiten der Mutter (60–70%), seltener mit denen des Vaters (18–22%) festgestellt. Das Vorhandensein von atopischen Erkrankungen bei beiden Elternteilen steigert das Risiko der Entwicklung von AD beim Kind bis 60–80% [2]. Bei der Atopie eines der Elternteile sinkt es bis zu 45–50% [1, 2]. Dies entspricht formell dem autosomaldominanten Vererbungstyp–

50% Risiko bei der Vererbung der Krankheit. Aber dabei wurde sie nie dafür gehalten, im Gegensatz zu Ichthyosis vulgaris. Ein wesentlicher Fortschritt in der Entwicklung der molekular-genetischen Technologien und, als Folge, ihre breitere Verwendung in der praktischen Medizin verändert immer mehr unsere Vorstellungen über die ätiologische Struktur der Krankheiten, die scheinbar ausreichend erforscht sind. Ein ausgeprägtes Beispiel solcher Art ist die atopische Dermatitis. Laut den letzten westeuropäischen Angaben hat etwa die Hälfte der Kranken die Mutation im Gen Filaggrin [21].

Filaggrin ist ein Schlüsseleiweißstoff, der in der Differenzierung der Epidermiszellen und der Ausführung der Schrankenfunktion der Epidermis beteiligt ist. Er bildet sich während der abschließenden Differenzierung der Granularzellen der Epidermis heraus, wenn sich Profilaggrin der Keratohyalingranulen eiweißspaltend in die Moleküle des Filaggrins spaltet, die mit dem Keratinzytoskelett schnell koppeln, was den Kollaps der Granularzellen zu den flachen kernlosen Schuppen bedingt. Die sich herausbildende Hornschicht gilt als Barriere, die nicht nur dem Wasserverlust, sondern auch dem Eindringen der Allergene und Infektionsstoffe vorbeugt.

Das Gen, das Filaggrin kodiert, befindet sich auf dem langen Arm des ersten Chromosoms (1q21), MIM 135940, und besteht aus 3 Exonen [11]. McKinley-Grant und Coautoren (1989) haben gezeigt, dass das Gen Filaggrin viele Tandemwiederholungen enthält und in Wirklichkeit den Polypeptid-Vorgänger oder Profilaggrin kodiert. Kurze verbindende Reihen zwischen den Wiederholungen des Filaggrins in dem synthetisierten Eiweißstoff sind gute Zielscheiben für die Wirkung der proteolytischen Enzyme. Gan und Coautoren (1990) stellten fest, dass die Wiederholungen bei der gleichen Länge sehr variabel in der Reihe sein können, obwohl die Aminosäurereihe der Molekülschlüsse konservativer ist, als die DNS-Reihe, was für die Wirkung der proteolytischen Enzyme nützlich ist. Die Reihe des Gens Filaggrin enthält von 10 bis 12 Wiederholungen, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden [5].

Smith und Coautoren haben gezeigt, dass Ichthyosis vulgaris mit der Mutation in Form eines Ersatzes von C zum T in der Position 1501 in der Nähe von dem Wiederholungsanfang 1 in dem Exon 3 des Gens FLG assoziiert, die zur Bildung des Stop-Kodons führt, arg501-to-stop (R501X). In drei Familien gab es Kranke mit den ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris Homozygoten nach R501X. In anderen Familien und abgesonderten Fällen gab es Patienten mit ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris Compound-Heterozygoten (R501X und 2282del4).

Die Mutation 2282del4, genauso wie R501X führt zur Bildung des Stop-Kodons und zum Abbruch der Synthese in Eiweißstoffe im Rahmen der ersten Wiederholung des Filaggrins. Die Autoren glauben, dass Ichthyosis vulgaris als eine semidominante Krankheit gilt. Das heißt, Heterozygoten haben entweder keine ausgeprägten Kennzeichen oder eine „weiche Form“ der Ichthyosis. Homozygoten und Compound-Heterozygoten haben außer ausgeprägten phänotypischen Kennzeichen der Ichthyosis auch eine histologische Ausprägung. Andere Forscher haben gezeigt [10], dass in Familien Ichthyosis vulgaris viele Homozygoten und Heterozygoten mit diesen zwei Mutationen auch atopische Dermatitis haben (MIM 603165), und in einigen Fällen auch Asthma (MIM 600807). Atopische Dermatitis war bei Personen mit milden Erscheinungsformen der Ichthyosis vulgaris anzutreffen, die Heterozygoten mit einer der Mutationen waren (R501X oder 2282del4). Aber noch öfter kam sie bei den Personen mit ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris, die Homozygoten oder Compound-Heterozygoten mit zwei beschriebenen Mutationen waren. Keines der Familienmitglieder ohne diese Mutationen hatte atopische Dermatitis. Atopische Dermatitis war in diesen Familien als halbdominantes Merkmal vererbt, mit hoher Penetranz der Homozygoten und Compound-Heterozygoten, und niedriger Penetranz der Heterozygoten. In einer anderen Studie wurde die Assoziation dieser Mutationen mit atopischer Dermatitis, mit dem Niveau Ig E, mit Überstreifung der Hände der Kranken untersucht, die unter atopischen Dermatitis leiden. Überstreifung der Hände ist sowohl für atopische Dermatitis, als auch für Ichthyosis vulgaris kennzeichnend [17]. Mutationen R501X und 2282del4 haben etwa 9% Bevölkerung Europas [10]. Von 881 Personen der Populationsstichprobe in Nowosibirsk waren 34 Personen Heterozygoten nach Deletion (3,9%) [25]. Diese Angaben entsprechen den Ergebnissen Palmer C.N. und Coautoren (2006), laut denen die Deletionshäufigkeit in der Population von Schottland 3,8% beträgt (38 Heterozygoten nach der Deletion von 1008 Probanden aus Schulen).

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Polymorphie der Anzahl der Tandemwiederholungen des Gens Filaggrin mit Trockenheit der Haut assoziiert [6]. Nach Angaben von Ginger R.S. und Coautoren (2005) ist die Trockenheit bei den Trägern der Allele mit 12 Wiederholungen viermal seltener vertreten, als bei den Trägern der anderen Allele. Man kann vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit der klinischen Äußerungsformen der Ichthyosis vulgaris, der atopischen Dermatitis bei den Heterozygoten mit Mutationen 2282del4 und R501X in Verbindung mit der homozygoten Trägheit der Allele mit 12 Wiederhol-

ungen weniger sein wird, im Vergleich zu der Verbindung mit der homo- oder heterozygoten Trägheit der Allele mit weniger Anzahl der Wiederholungen. Teilweise wird die Rechtmäßigkeit dieser Vermutung indirekt durch die Forschungsergebnisse bewiesen, in der die Störung der Schrankenfunktion der Haut und ihre steigende Permeabilität mit der atopischen Dermatitis bewiesen wird, darunter auch auf den nicht betroffenen Hautabschnitten [8]. Gleichwohl wird die Trägheit dieser Mutationen an und für sich bei den Kranken mit AD, wie es später gezeigt wurde, mit der bedeutenden Senkung der Hydratation stratum corneum assoziiert [23].

Außerdem korreliert bei den Kranken mit der Mutation im Gen FLG der Schwierigkeitsindex der Krankheit SCORAD stark mit dem transepidermalen Wasserverlust (TEWL), Hydratation stratum corneum (SC), Dicke SC. Und bei den Kranken mit AD ohne Mutationen fehlt eine solche Korrelation [23]. Welche Faktoren die Penetranz und Expressivität beeinflussen, kann man dabei nur vermuten. Und wenn nichtgenetische Faktoren gut erforscht sind, wurde mit der Forschung der genetischen erst jetzt begonnen, besonders die Forschung ihrer Wechselwirkungen. Zum Beispiel ist nicht bekannt, ob die bedeutende Varietät in der Reihe der Wiederholungen auf die Funktionsmerkmale des Filaggrins wirkt. Da es keine Angaben dazu gibt, wie sich die Heilmittelpräparate, die auf die Haut der Mutationsträger im FLG-Gen (10% in der Population) aufgetragen und im Vergleich zu den Individuen ohne diese Mutationen nach der Immissionseffizienz unterschieden werden. Das ganze Spektrum solcher Präparate ist jedoch ganz breit (Glukokortikoidhormone, Östradiol, Nitroglycerin, Clonidin, Fentanyl, nicht steroidale entzündungshemmende Mittel). Außerdem benutzt man in der AD-Therapie lokal in letzten Jahren immer breiter Calcineurininhibitor, Tacrolimus und Pimecrolimus. In den Inhaltsangaben und Empfehlungen kann man folgende Kontraindikation finden: Genetische Defekte der Epidermisbarriere, aber in der Erläuterung steht Neterton-Syndrom und Lamellarichthyosis, und keine Erwähnung der Mutationen im FLG-Gen, die in Westeuropa bei 50% der Kranken gefunden werden [21]. Es wurden Forschungen zum Vergleich der Effizienz von Lokalanwendungen der Glukokortikoiden und Calcineurininhibitor und ihres Einflusses auf das Expressionsprofil der Genreihe in der Haut bei AD durchgeführt. Man hat dabei das Entwicklungsrisiko des Lymphoms bewertet [28, 29, 30]. Aber diese Forschungsgruppen haben weder die Mutationen bei AD-Kranken noch die Wiederholungszahl im FLG-Gen noch die Hautdurchlässigkeit auf den nicht betroffenen Hautstellen berücksichtigt.

Die Vorgehensweise der Führung der unter AD und der Ichthyosis vulgaris leidenden Kranken ist unterschiedlich. Deswegen ist es zweckmäßig, Genotypisierung auf das Vorhandensein der Mutationen 2282del4 und R501X im Filaggrin aller unter AD und Ichthyosis vulgaris leidenden Kranken durchzuführen, um die Änderungen im Führungsplan der Träger diesen Mutationen vorzunehmen. Im Moment befinden wir uns in einer Phase der Akkumulation von Kenntnissen, und die Familiengeschichte bleibt dabei ein Integralexponent, auf den man sich bei der Interpretation der DNS-Untersuchungsangaben stützen kann. Genotypisierung kann für die Erkennung von Trägern der Mutationen bei Kindern (in den Familien der Mutationskranken), die zur AD-Entwicklung anfällig sind, sowie für die Durchführung der ersten zweckgebundenen Vorbeugung verwendet werden. Es ist besonders wichtig in den AD-Familien, weil Kinder ohne sichtbare klinische Erscheinungsformen geboren werden, im Gegensatz zur Ichthyosis vulgaris, in denen bei Kindern schon bei der Geburt die Änderung der Dermatoglyphik auf Händen und Sohlen vorhanden ist. Die Verbindung den Genotypisierungsangaben mit der Familiengeschichte ermöglicht effektivere Wege der Individualprophylaxe anzubieten [19]. Da sind noch einige Argumente für solche Behandlungen des zu behandelnden Themas. Die starke Korrelation wurde zwischen SCORAD und spezifischem IgE zum Haushaltstaub ($r=0.66$, $P<0.05$), zum Milbenallergen ($r=0.53$, $P<0.05$) und Katzenschuppen bei den AD-Patienten mit Mutationen im FLG-Gen festgestellt, aber die AD-Patienten ohne Mutationen hatten solche Korrelation nicht [23]. Es wurde am Beispiel von zwei Kinderkohorten mit starken Wechselbeziehungen zwischen Mutationsträgern (r501x и 2282del4) im FLG-Gen und dem Kontakt mit Katzenschuppen im ersten Lebensjahr bei der AD-Frühentwicklung gezeigt [24]. Die Autoren meinen, dass die Katzenschuppen das Entwicklungsrisiko der AD bei den FLG-Mutationsträgern im ersten Lebensjahr wesentlich erhöhen. Deswegen ist die Haltung einer Katze im Haus, in dem ein solches Kind wohnt, nicht zu empfehlen. Die Mutationen im FLG-Gen sind der stärkste und der am besten bestätigte genetische Faktor des Entwicklungsrisikos der AD. Sie nehmen an den ersten Etappen der Krankheitsentwicklung teil und begünstigen seine Zeitsteuerung. Ihre Identifizierung erschafft das Potential des zweckgebundenen Eingriffs und der Behandlung, und kann im Endeffekt zur Schaffung der neuen Molekülklassifizierung des Ekzems führen. Die Wechselwirkung von Milieu- und Erbfaktoren mit Null-Allelen des FLG-Gens, die zur Entwicklung dieser komplizierten Krankheit führt, wird das größte Interesse in den nächsten Jahren hervorrufen [20].

In der russischen Population gibt es noch keine ernsthaften und massiven Forschungen von Mutationen im FLG-Gen. Aber wenn auch der gesamte Bruchteil der Null-Mutationsträger im FLG-Gen der AG-Kranken in Russland 50% erreicht, sollte man nicht annehmen, dass sich die restliche Hälfte auf multifaktorielle Zustände bezieht. AD kann nicht nur mit der Ichthyosis vulgaris verbunden sein, sondern auch mit der X-gekoppelten Ichthyosis [45] und einer ganzen Reihe von Hautveränderungen der Ichthyoseform [57], insbesondere mit dem Netertons Syndrom [31].

Der Phänotyp der AD (oder ähnliche Hautveränderungen) ist vor dem Hintergrund der Stoffwechsel-Erbkrankheiten des (meistens bei Kindern frühen Alters) anzutreffen. AD bei der Phenylketonurie und Histidinämie wurde schon vor 50 Jahren beschrieben [42, 43]. Wie man später gezeigt hat, ist es im Falle der Histidinämie mit den Veränderungen im Histamin-Wechsel verbunden [44]. Noch in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts hat man die Assoziation der AD mit der primären Hautamyloidose beschrieben [46]. Ferner wurde diese Assoziation mehrmals bestätigt [47, 48]. Ungefähr zu diesem Zeitpunkt hat man die Assoziation der Zöliakie mit der DA entdeckt [49]. In der später in Italien durchgeführten epidemiologischen Forschung wurde es festgestellt, dass in ungefähr zwei Dritteln der Fälle spezifische Symptome der Zöliakie nicht vorhanden sind. Das Massenscreening wurde mit Hilfe von biochemischer Bestandsanalyse der antigliadinen Immunkörper und mit einer weiteren endoskopischen Biopsie mit histologisch bestätigter Atrophie der Zwölffingerdarmzotten durchgeführt. Die häufigsten Beschwerden waren Bauchschmerzen, Mundfäule und atopische Dermatitis [50]. AD betrifft Zöliakiekranken dreimal öfter als Gesunde [51]. Bei Kindern, die unter AD leiden, sind oft auch andere Formen der Malabsorptionen zu finden, so erreicht in Litauen die Häufigkeit der Laktosenmalabsorption 41% und der Glukosen-Galaktosenmalabsorption — 12% [53]. Großteils sind es die hereditären autosomalrezessiven Metabolismuskrankheiten. Und ihr Erscheinungsmaß kann sich beim Vorhandensein von Mutationen im FLG-Gen bei Kranken vergrößern [54].

Das MELAS-Syndrom (Mitochondrialenzephalopathie, Laktazidose, Insultähnliche Episoden), das durch die Mutation in der Lage 3243 der mitochondrialen DNS bedingt ist, kann von AD und Scheckhaut begleitet werden. Zu so einem Ergebnis sind Karvonen SL und Coautoren (1999) gekommen sind, die 28 Kranke untergesucht haben [52].

Die AD-Erscheinungen begleiten häufig die Chromosomenänderungen. Natürlich ist volle

Trisomie, sowohl nach Autosomen (13, 18, 21 Chromosome), als auch nach Geschlechtschromosomen gewöhnlich nicht schwer in der Diagnostik. Das Vorhandensein des spezifischen Phänotyps dient als Indikation für die Durchführung der karyologischen Analyse, die in der Regel die Ausgangsdiagnose bestätigt. Manchmal kommen auch Funde bei angeborenen Entwicklungsmissbildungen vor [34, 35], und besonders in Fällen von multiplen angeborenen Entwicklungsmissbildungen — 49, XXXXY [32]. Es sind auch manche spezifischen Phänotypen bekannt, die mit geringen Chromosomenaberrationen verbunden sind, wobei AD oft anzutreffen ist, z. B. DiGeorge-Syndrom [39]. Es wird viel komplizierter in Bezug auf die Chromosomenumgestaltungsträger, die keine spezifischen Erscheinungsformen [33], oder die kleine Größen haben und keine karyologische Standardanalyse, sondern eine FISH-Methode brauchen [38]. Teilweise kommen solche Funde unter Patienten in Kliniken vor, die die extrakorporale Befruchtung anwenden. Beim anderen Teil der Patienten gilt torpider Krankheitsverlauf der AD als einzige klinische Erscheinungsform der Chromosomenumgestaltung [37]. Es werden auch andere kompliziertere Fälle beschrieben, wenn sich AD mit der Enzymbehandlung und der Chromosomenumgestaltung [36] oder mit dem idiopathischen hipereosinophilen Syndrom und der Trisomie im 7. Chromosomenpaar im Zellstamm aus Blut und Lymphknoten verbindet [40]. Es kann in solchen Fällen schwer sein, die ätiopathogenetischen Beziehungen zu bestimmen. Höchst wahrscheinlich unterschätzen wir die Rolle der chromosomen Instabilität und der Defekte der DNS-Reparatur in der AD-Ätiologie. Karaman A. und Aliagaoglu C. (2006) haben gezeigt, dass die Schwesterchromatidenwechsel (SCE) bei den AD-Patienten wesentlich höher sind, unabhängig vom Geschlecht, Alter, Dauer und Schwierigkeit der Krankheit [41]. Die Erweiterung der technischen Möglichkeiten der molekularbiologischen Forschungen kommt heutzutage seiner praktischen Nutzung in der Medizinpraxis wesentlich zuvor. Die Analyse der Umgestaltung von Kleinchromosomen auf speziellen Chips, die im technischen Sinne schon fast normal geworden ist, kollidiert mit bedeutenden Problemen bei Beweisen der Kausalketten. Wie verwendbar diese Methode bei der Suche nach der Ätiologie im Falle eines schweren torpiden AD-Verlaufs wird, wird die Zukunft zeigen.

Die Suche nach Genen und seinen Polymorphismen, die mit der AD als einer multifaktoriellen Krankheit verbunden sind, werden bis heute fortgesetzt. Heutzutage sind in der Basis HuGE Navigator (Version 2.0) 171 Gene registriert, in denen die der AD-Assoziation nachgeprüft ist [55]. Zu den fol-

genden Genen gibt es nicht weniger als drei Publikationen: FLG, IL10, IL4, IL13, TNF, IL4R, SPINK5, IL6, GSTM1, GSTP1, IL1B, TLR2, IL18, FCER1A, DEFB1, CD14, GSTT1, IL5, IL12B, TLR4, STAT6. Es gibt zudem noch 33 Gene, zu denen es zwei Publikationen gibt. Alle anderen Gene wurden auf die AD-Assoziation einmalig nachgeprüft [55]. Es wurden dutzende vollgenomische Assoziativforschungen (GWAS) durchgeführt. Genauso wie zu anderen multifaktoriellen Krankheiten sind schon viele Informationen gesammelt, aber es ist immer noch kein Übergang aus der Quantität in die Qualität zustande gekommen. Es erfolgte noch kein Qualitätsdurchbruch in der Auffassung seiner Ätiopathogenese, der zur Entwicklung der Krankheitsführungsalgorithmen herbeiführen könnte, die beweiskräftige Medizin und personalisierte Behandlung verbinden würden.

Wenn man also die AD aus der Sicht der Ätiologie betrachtet, was für das Erreichen der maximalen Effizienz der therapeutischen Eingriffe nützlich ist, dann muss es zugegeben werden, dass — in Anbetracht der sich in diesem Bereich schnell ansammelnden Kenntnisse — die bestehenden Herangehensweisen (Algorithmen) an die Suche nach seinen Entwicklungsgründen bei jedem konkreten Individuum eine regelmäßige Nachbearbeitung brauchen.

LITERATUR

- Atopic dermatitis: New Approaches to Prevention and External Therapy. Recommendations for doctors/edited by Yu.V. Sergeev — M.: Medicine for all, 2005. — 64.
- HÖGER PETER H.: Kinderdermatologie/ Translate and edited by A.A. Kubanova, A.N. Lvov. — M.: Publisher Panfilov; Binom. Knowledge Lab, 2013. — c. 648
- BADEN, H. P.; ROTH, S. I.; GOLDSMITH, L. A.; LEE, L. D. Keratohyalin protein in disorders of keratinization. // *J Invest Dermatol.* 1974 Apr;62(4):411–4.
- COOKSON, W. O.; MOFFATT, M. F. The genetics of atopic dermatitis. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Oct;2(5):383–7.
- GAN, S.-Q.; MCBRIDE, O. W.; IDLER, W. W., ET AL. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. // *Biochemistry.* 1990 Oct 9;29(40):9432–40.
- GINGER RS, BLACHFORD S, ROWLAND J, ROWSON M, HARDING CR. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. // *Arch Dermatol Res.* 2005 Dec;297(6):235–41.
- HOLBROOK, K. A.; DALE, B. A.; BROWN, K. S. Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse. // *J Cell Biol.* 1982 Feb;92(2):387–97.
- JAKASA I, VERBERK MM, ESPOSITO M, BOS JD, KEZIC S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. // *Invest Dermatol.* 2007; 127:129–34.
- MCKINLEY-GRANT, L. J.; IDLER, W. W.; BERNSTEIN, I. A., ET AL. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Jul;86(13):4848–52.
- PALMER, C. N. A.; IRVINE, A. D.; TERRON-KWIATKOWSKI, A., ET AL. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. // *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441–6.
- PRESLAND, R. B.; HAYDOCK, P. V.; FLECKMAN, P., ET AL. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. // *J Biol Chem.* 1992 Nov 25; 267 (33): 23772–81.
- ROTHNAGEL, J. A.; LONGLEY, M. A.; BUNDMAN, D. S., ET AL. Characterization of the mouse lorcin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3. // *Genomics.* 1994 Sep 15; 23 (2): 450–6.
- SANDILANDS A, O' REGAN GM, LIAO H, ZHAO Y, TERRON-KWIATKOWSKI A, WATSON RM, CASSIDY AJ, GOUDIE DR, SMITH FJ, MCLEAN WH, IRVINE AD. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. // *J Invest Dermatol.* 2006 Aug; 126 (8): 1770–5.
- SMITH, F. J. D.; IRVINE, A. D.; TERRON-KWIATKOWSKI, A., ET AL. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. // *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):337–42.
- SYBERT, V. P.; DALE, B. A.; HOLBROOK, K. A. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. // *J Invest Dermatol.* 1985 Mar;84(3):191–4.
- VOLZ, A.; KORGE, B. P.; COMPTON, J. G., ET AL. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21. // *Genomics.* 1993 Oct;18(1):92–9.
- WEIDINGER S, ILLIG T, BAURECHT H., ET AL. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. // *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):214–9.
- WELLS R. S., KERR C. B. Clinical features of autosomal dominant and sex linked ichthyosis in an England population. // *Brit. med. J.*, 1966, v. 1, P. 947–948.
- GUTTMACHER AE., COLLINS FS, CARMONA RH. The Family History — More Important Than Ever // *The New England Journal of Medicine.* 25, 2004. P 2333–2336.
- O'REGAN GM, SANDILANDS A, MCLEAN WH, IRVINE AD. Filaggrin in atopic dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):P 689–93.
- SANDILANDS A, TERRON-KWIATKOWSKI A, HULL PR ET AL. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in

- ichthyosis vulgaris and atopic eczema. // *Nat Genet.* 2007 May;39(5):650–4.
22. IRVINE AD. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol* 2007;127:504–7.
 23. NEMOTO-HASEBE I, AKIYAMA M, NOMURA T, SANDILANDS A, MCLEAN WH, SHIMIZU H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 2009 Mar;129(3):682–9.
 24. BISGAARD H, SIMPSON A, PALMER CN, BØNNE-LYKKE K, MCLEAN I, МУКНОПАДНУАЙ S, PIPPER CB, HALKJAER LB, LIPWORTH B, HANKINSON J, WOODCOCK A, CUSTOVIC A. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. // *PLoS Med.* 2008 Jun 24;5(6):e131.
 25. МАКСИМОВ В.Н., КУЛИКОВ И.В., СЕМАЕВ С.Е., МАКСИМОВА Ю.В., ПРОСТЯКОВА Е.М., МАЛЮТИНА С.К., РОМАЩЕНКО А.Г., ВОЕВОДА М.И. Делация 2282del4 в гене филлагрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом // *Медицинская генетика.* № 8, 2007. С. 21–23.
 26. САЛИКОВА Т.И., МАКСИМОВ В.Н., МАКСИМОВА Ю.В., АЛАХВЕРДЯН А.А., КЛИМОВ В.В., ДЕНИСОВ А.А., КОШОВКИНА Т.В. Мутации в гене филлагрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология.* 2010 № 3, С. 4–7.
 27. CARR WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. // *Paediatr Drugs.* 2013 P. 303–310.
 28. DÄHNHARDT-PFEIFFER S, DÄHNHARDT D, BUCHNER M, WALTER K, PROKSCH E, FÖLSTER-HOLST R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 May; 11(5): 437–43
 29. GRZANKA A, ZEBRACKA-GALA J, RACHOWSKA R, BOZEK A, KOWALSKA M, JARZAB J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol.* 2012 Mar; 21(3): 184–8.
 30. JENSEN JM, SCHERER A, WANKE C, BRÄUTIGAM M, BONGIOVANNI S, LETZKUS M, STAEDTLER F, KEHREN J, ZUEHLSDORF M, SCHWARZ T, WEICHTHAL M, FÖLSTER-HOLST R, PROKSCH E. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy.* 2012 Mar; 67(3): 413–23.
 31. WALLEY AJ, CHAVANAS S, MOFFATT MF, ESNOUF RM, UBHI B, LAWRENCE R, WONG K, ABECASIS GR, JONES EY, HARPER JI, HOVNANIAN A, COOKSON WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001 Oct; 29(2): 175–8.
 32. HOU JW. 49, XXXXY syndrome. *Chang Gung Med J.* 2004 Jul; 27(7): 551–4.
 33. ZOUBOULIS CC, STRATAKIS CA, RINCK G, WEGNER RD, GOLLNICK H, ORFANOS CE. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris in a child with monosomy 18p. *Pediatr Dermatol.* 1994 Jun; 11(2): 172–5.
 34. SRIPANIDKULCHAI R, SUPHAKUNPINYO C, JET-SRISUPARB C, LUENGWATTANAWANICH S. Thai girl with ring chromosome 18 (46XX, r18). *J Med Assoc Thai.* 2006 Jun; 89(6): 878–81.
 35. ONER G, JAUCH A, EGGERMANN T, HARDWICK R, KIRSCH S, SCHIEBEL K, RAPPOLD G, ROBSON L, SMITH A. Mosaic rearrangement of chromosome 18: characterization by FISH mapping and DNA studies shows trisomy 18p and monosomy 18p both of paternal origin. *Am J Med Genet.* 2000 May 15; 92(2): 101–6.
 36. SUEYOSHI F, ABE Y, KATAYAMA I, BABA T, YOSHIMOTO M. Late-onset atopic dermatitis in complex glycerol kinase deficiency with chromosome Xp21 region deletion: is there a pathogenic relationship? *Dermatology.* 1999; 198(1): 98–9.
 37. MINAKAWA S, NAKANO H, TAKEDA H, MIZUKAMI H, YAGIHASHI S, SATOU T, SAWAMURA D. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with severe eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Apr;34(3):410–1.
 38. CHEN CP, LIN SP, CHERN SR, TSAI FJ, WU PC, LEE CC, CHEN YT, CHEN WL, WANG W. A de novo 7.9 Mb deletion in 22q13.2→qter in a boy with autistic features, epilepsy, developmental delay, atopic dermatitis and abnormal immunological findings. *Eur J Med Genet.* 2010 Sep–Oct; 53(5): 329–32.
 39. STAPLE L, ANDREWS T, McDONALD-MCGINN D, ZACKAI E, SULLIVAN KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 May;16(3): 226–30.
 40. ROUMIER AS, GARDEL N, LAI JL, BECQUERIAUX I, GHOMARI K, DE LAVAREILLE A, ROUFOSSE F, PRIN L, CAPRON M. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level. *Haematologica.* 2003 Jul; 88(7): ECR24.
 41. KARAMAN A, ALIĞAOĞLU C. Frequency of sister chromatid exchanges in the lymphocytes of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2006 Sep; 33(9): 596–602.
 42. VICKERS CF. Eczema and phenylketonuria. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1964;50:56–7.
 43. Histidinemia and atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1968 Sep; 98(3): 317–9.
 44. IMAMURA I, WATANABE T, HASE Y, SAKAMOTO Y, FUKUDA Y, YAMAMOTO H, TSURUHARA T, WADA H. Histamine metabolism in patients with histidinemia: determination of urinary levels of histidine, N tau-methylhistamine, imidazole acetic acid, and its conjugate(s). *J Biochem.* 1984 Dec; 96(6): 1925–9.
 45. HARANGI F, MORAVA E, ADONYI M. [Occurrence of X-linked ichthyosis along with atopy]. *Orv Hetil.* 2000 Jun 4; 141(23):1301–3.
 46. SHANON J. Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders. *Dermatologica.* 1970; 141(4): 297–302.

47. LEE DD, HUANG CK, KO PC, CHANG YT, SUN WZ, OYANG YJ. Association of primary cutaneous amyloidosis with atopic dermatitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *Br J Dermatol*. 2011 Jan; 164 (1): 148–53.
48. CHIA B, TAN A, TEY HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar 12.
49. COOPER BT, HOLMES GK, COOKE WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J*. 1978 Mar 4; 1 (6112): 537–9.
50. MAZZETTI DI PIETRALATA M, GIORGETTI GM, GREGORI M, DE SIMONE M, LEONARDI C, BARLETTA PA, RICCIARDI MM, SANDRI G. Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol*. 1992 Jul–Aug; 24 (6): 352–4.
51. CIACCI C, CAVALLARO R, IOVINO P, SABBATINI F, PALUMBO A, AMORUSO D, TORTORA R, MAZZACCA G. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun; 113 (6): 1199–203.
52. KARVONEN SL, HAAPASAARI KM, KALLIOINEN M, OIKARINEN A, HASSINEN IE, MAJAMAA K. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol*. 1999 Apr; 140 (4): 634–9.
53. RUDZEVICIENE O, NARKEVICIUTE I, EIDUKEVICIUS R. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr*. 2004 Apr; 93 (4): 482–6.
54. LINNEBERG A, FENGER RV, HUSEMOEN LL, THUESEN BH, SKAABY T, GONZALEZ-QUINTELA A, VIDAL C, CARLSEN BC, JOHANSEN JD, MENNÉ T, STENDER S, MELGAARD M, SZECSEI PB, BERG ND, THYSSSEN JP. Association between Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Self-Reported Food Allergy and Alcohol Sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(3): 234–42.
55. <http://hugenavigator.net/>
56. <http://omim.org/>
57. MORDOVTSSEV V.N., MORDOVTSSEVA V.V., MORDOVTSSEVA V.V. «Genetic disorder and skin anomalies»: Atlas //M.: Nauka, 2004. – 174.

DIE BEDEUTUNG VON MIKROZIRKULATIONSTÖRUNGEN AUF DAS MESENCHYMALE IMMUNSYSTEM. THERAPEUTISCHE ANSÄTZE DER PHYSIKALISCHEN GEFÄSSTHERAPIE BEMER®

Dr. med. Monika Pirlet-Gottwald

Correspondence address:

Waisenhausstr. 52a, 80637 München
e-mail: pirlet-gottwald@t-online.de

Die Funktions- und Leistungsgüte eines Organ-systems bestimmt die Zelle in ihrem Stoffwechsel, ihrer mitochondrialen aeroben Energieproduktion, ihrer Replikation, dem Turnover der Proteine und dem 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 venolären und primärlymphatischen Abstrom von entscheidender Bedeutung. Zu dieser **Mikrozirkulation** gehören neben dem Blut und seinen Bestandteilen die kleinsten Blutgefäße mit einem Durchmesser kleiner 200 µm (die Arteriolen, Kapillaren und Venolen), die initiale Lymphe sowie der Bereich des transkapillären und interzellulären Flüssigkeits- und Stoffaustausches.

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). Kein Organsystem ohne Mesenchymgewebe! So bilden sessile Mesenchymzellen die Wände des Herzkreislaufsystems (die Gefäßendothelzellen) die Epithelzellen der Atemwege, des Magen-Darmtraktes, die Gelenkwände, ja alle Organsysteme. Aber auch der Weg des Substrattransportes vom strömenden arteriellen Blut bis zu den Zellen und des Rücktransportes der Restsubstrate sowie der Zellabbauprodukte zurück in das venöse Blut, also die Strecke des extravasalen Substrattransportes, wird von den Mesenchymzellen, den Fibroblasten gebaut und unterhalten. Er ist das stoffwechselaktive Zentrum. Er reagiert auf alle Informationseingänge mit der dazu passenden Syntheseleistung. Er produziert die Kollagenen Proteine, Proteoglykane (wie der Hyaluronsäure) und Glycosaminoglykanen die die Form und Funktion

dieser „Interstitiellen Matrix“ bestimmen. Hier hinein reichen sympathische und parasympathische Nervenfasern, und hier sitzen eine Vielzahl an immunologisch aktiven Zellen: Mastzellen, B- und T-Lymphozyten.

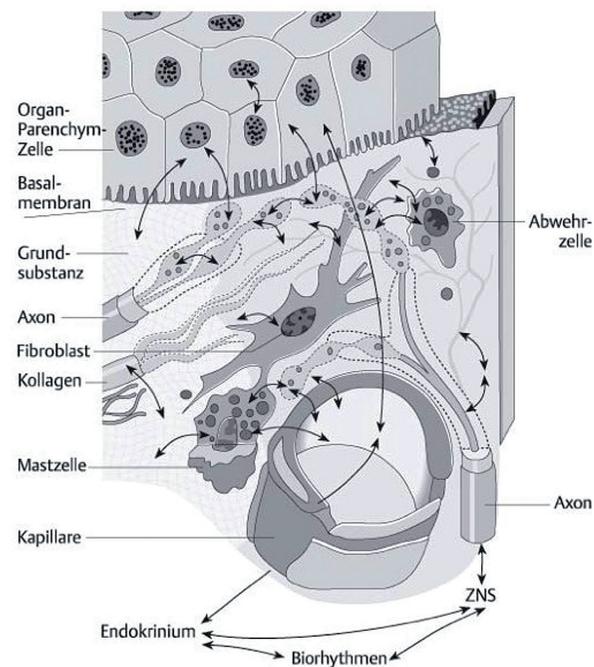


Abb. 1. Der Mesenchymale Raum: Basalmembran, Interstitielle Mesenchymzellen (Fibrozyten, Fibroblasten), Transitstrecke: Interstitielle Matrix Proteoglykane (Hyaluronsäure und Glycosaminoglykanen), Kollagene Fasern = Strukturproteine, Nervenfasern (Nozizeptoren) und sessilen Mesenchymzellen

Auf physiologisch-adäquate Reize (aerobe Bewegung, nervale Reize, schwache Licht-, Wärme- oder Kältereize) reagieren die Mesenchymzellen mit einer Beschleunigung des Stoffwechsels und einer Anpassung der Degradation (Ubiquitinsystem) und Syntheseleistung. Die vermehrte NO-Bildung führt über die endothelvermittelte Tonusregulation zu einer Gefäßerweiterung und die Organdurchblutung wird dem zellulären Bedarf angepasst. Neben vasoaktiven Substanzen (Acetylcholin, Adrenalin, Serotonin) steuern die rhythmischen Diameteränderungen der arteriellen

und venolären Gefäßabschnitte, die Vasomotion, die Verteilung des Blutes im kapillaren Netzwerk. Diese 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. Wir sprechen von einer **regulatorischen Anpassung und Regeneration** (Unspezifische Mesenchymreaktion nach Hauss).

Pathogene Noxen oder (un-)physiologische Belastungen (Stress, Fehlerhafte Ernährung exogene oder auch endogene, intestinale Toxine) stören die Mitochondrialen Aktivität führen zu einem vermehrten NO-Anfall und zur Dysregulation. Die Mesenchymzellen reagieren mit einer erhöhten Replikation und Proliferation und einer verstärkten Ausschleusung extrazellulärer Substanzen in die interstitielle Matrix. Muskeln, Faszien verhärten und führen zu Irritationen der Nozirezeptoren und Schmerzen.

Die endothelvermittelte Vasomotion, die mikrozirkulatorische Versorgung und Sauerstoffzufuhr nimmt ab, es kommt zur **Hypoxie** und **Azidose**. Dadurch verstärkt sich die endotheliale Dysfunktion: ein „Teufelskreis“! Unspezifischen Entzündungsreaktionen sind die Folge. Diese sogenannten „**Silent Inflammations**“ sind für viele Erkrankungen des Intermediärstoffwechsels (mit-)verantwortlich zu machen sind: Arteriosklerose, Herz-Kreislaufkrankungen, primär chronische rheumatische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Organopathien und Stoffwechselerkrankungen. Die Bildung von Entzündungsmediatoren: Prostaglandinen, IGF1, Interleukinen, TNFalpha-Faktoren tragen zur Chronifizierung bei.

THERAPEUTISCHE ANSÄTZE

Die primär chronischen Mesenchymkrankungen stehen in den Industriestaaten an der Spitze von Morbidität und Mortalität und besitzen somit erstrangige gesundheitspolitische, ärztliche und wissenschaftliche Bedeutung. Inzwischen stehen uns hochwirksame Medikamente zur Entzündungs- und Immun-Suppression zur Verfügung. Eine nachhaltige Therapie und eine sinnvolle Prävention jedoch muss den oben genannten pathophysiologischen Zusammenhängen Rechnung tragen und die mikrozirkulatorischen und mitochondrialen Parameter verbessern. So regen etablierte naturheilkundliche Therapiekonzepte wie die Ozon-Sauerstofftherapie, die Akupunktur oder die Neuraltherapie die regulatorischen Mesenchymreaktionen und damit die Replikation und Regeneration an.

Darüber hinaus haben sich in besonderer Weise **physikalische Stimulationen defizitärer Vasomotionsphänomene**, wie sie im BEMER-Therapiesystem Anwendung findet, im ärztlichen Behandlungsspektrum bewährt. Mit dem speziellen Signalgefüge der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER® (**Wirkstoff**) werden die prä- und postkapillaren Mikrogefäße (**Wirkort**) stimuliert. Die **spezifische Wirkung** ist die Verbesserung der Vasomotion und damit der Verteilung des Blutes in den kapillaren Netzwerken. Das **Ergebnis**: eine um 29% erhöhte Sauerstoffausschöpfung und verbesserte Entsorgung aus der Extrazellulären Matrix.

Diese mikrozirkulatorische Verbesserung führt zu einer Reduktion der Hypoxie und Azidose. Die mitochondriale Aktivität im Geweberaum nimmt nachweisbar zu und die Entzündungen kommen zur Ruhe. Die



Abb. 2/3. Bindegeweblicher Umbau der Aorten-Muskularis nach Mikrozirkulationsstörungen der Vasa Vasorum durch medikamenteninduzierten Hypertonie (Hauss)

PATIENTENVORSTELLUNG

34-jähriger Patient, Morbus Crohn seit dem 7. Lebensjahr stellt sich in meiner Praxis vor.

Patient klagt über rezidivierende starke Bauchschmerzen, breiige Stuhlgänge aber keine Durchfälle. Calprotectin erhöht. CRP normal.

Gelenkschmerzen in beiden Handwurzeln, Iritis

In der Vorgeschichte: Kein Ansprechen auf Cortisontherapie, auf Immunsuppressiva, auf Inflixumab.

Therapie mit der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER®:

Behandlungsplan: Systemische Applikation: 2 × täglich 8 min 3,5 mCT bis 10,5 mCT.

Lokalbehandlung der Hände: 1–2 × tägl. 21–42 mCT

Beobachtungszeitraum: 10 Monate. Die Compliance lag bei ca. 95%.

Nach 3 Wochen: Bauch deutlich ruhiger, Schmerzen signifikant besser, Calprotectin im Normalbereich.

Ab 6. Woche: Keine Schmerzen in den Händen mehr. Iritis signifikant besser. Patient fühlt sich insgesamt besser, leistungsfähiger und „lebendiger“.

Physikalische Gefäßtherapie BEMER® reicht tiefer an Heilungs- und Gesundungsvorgänge heran, sie blockt nicht einzelne Proteine in einem lokalen Organsystem, sondern sie schafft die beste Voraussetzung für die **innere Regeneration und Regulation** im gesamten Mesenchymsystem!

Aus den Ausführungen ist erklärbar, warum die Physikalische Gefäßtherapie BEMER® vor allem in der systemischen Applikation angewendet wird: Hinter allen auch lokal erscheinenden Entzündungs- und Degenerationsprozessen steht die Beteiligung des gesamten mesenchymalen Immunsystems. Lokale Applikationen können die Wirkungen an Gelenken, Knochen oder Muskelfaszien nur vertiefen. So berichten bei regelmäßiger systemischer Anwendung Rheumatiker und Arthrose-Patienten relativ bald von einer Schmerzlinderung und einer Reduktion der entzündlichen Sensationen. Auch hat sich die Physikalische Gefäßtherapie BEMER® begleitend bei der Fibromyalgie, den Erschöpfungssyndromen und Vegetativen Dystonien bewährt.

Der Einsatz der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER® ist eine dankbare Therapie in der naturheilkundlich-ärztlichen Praxis.

LITERATUR

HAUSS W. Unspezifische Mesenchymreaktion und die primär chronischen Mesenchymkrankheiten, Dt. Ärztebl. 89, Heft 10, 6. März 1992

HEINE H. Das System der Grundregulation

PIRLET, K. Naturheilkunde ist Naturwissenschaft, Karger 2004.

PIRLET-GOTTWALD M. ZAEN-Magazin, 1/2012 und 3/2013.

RÖSEN P. Endotheliale Dysfunktion ein Synonym für funktionelle Arteriosklerose, JKARDIOL2002;9(10)

ABOUT VALUE OF CSF ANALYSIS AND OPPORTUNITIES OF OTHER RESEARCH METHODS IN DIAGNOSTICS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: CASE STUDY

T.E. Popova², A.A. Tappakhov¹, N.A. Shnayder², I.P. Artyukhov², M.M. Petrova², E.E. Konnikova¹, A.D. Alekseeva³, A.Yu. Petrova³, N.Yu. Gorokhova³, T.Ya. Nikolaeva¹, L.A. Klarov³, N.A. Vasilyeva³, L.T. Okoneshnikova³

¹*M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia*

²*Krasnoyarsk State Medical University named after N.F. Voino-Yasenetsky, University Clinic, Krasnoyarsk, Russia*

³*Republic hospital 2 – Emergency center of medical care, Yakutsk, Russia*

Correspondence address:

*Tatyana E. Popova, MD, Assos. Prof.
tata2504@yandex.ru*

ABSTRACT — The article presents case study of the patient with the first revealed chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Informational content of such methods of diagnostics as stimulation electroneuromyography, computer pallestesiometry, ultrasonography of peripheral nerves and MRT of nervous roots of this pathology has been analyzed. The emphasis on possible non-informative content of albuminocytological dissociation in liquor demyelinating polyneuropathy has been done.

KEYWORDS — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diagnostics, cerebrospinal fluid (CSF)

INTRODUCTION

The chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) represents the acquired immune-mediated disease of peripheral nervous system with the progressing or relapsing course [1,2]. Classical CIDP is shown by the development of symmetric motor-sensory polyneuropathy with weakness both in proximal, and distal muscles groups of extremities. Most of patients have no reflexes. Sensitive CIDP disorders are shown, as a rule, by vibration sensitivity disorder and to a lesser extent painful and temperature sensitivity disorder. Some patients can have painful dysaesthesia, including cold dysaesthesia [3–8]. According to EFNS/PNS recommendations, it is necessary to consider CIDP diagnosis when there is progressing clinical symptomatology within 8 weeks and more [9] that it delimits this disease from Guillain-Barre syndrome and subacute demyelinating polyneuropathy.

The CIDP diagnosis is based on a definitive clinical picture and is confirmed by identification of demyelinating injury type of peripheral nerves of electromyography (EMG) or nerve biopsy, and also other diseases excluding which can be accompanied by a similar clinical picture [10]. The criterion supporting the CIDP diagnosis is the increase of protein level in CSF more than 45 mg/dl at normal cytosis (albuminocytological dissociation). According to different authors, increase of protein level in CSF is observed in 62-100% of cases [3,10,11]. Though the albuminocytological dissociation is observed among most of patients with CIDP, CSF research is conducted only in 47% of patients [10] that reduces the diagnostic value of this criterion. CIDP atypical forms, including Sensory predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy CIDP (SP-CIDP) when patients are revealed at out-patient and polyclinic stage of health care, carrying out a lumbar puncture isn't possible [4–8]. The value of lumbar puncture in disease diagnosis is challenged taking into account CIDP pathogenetic mechanisms with participation of the cellular and humoral immune mechanisms mediating attack of non-identified anti-genes to myelin and/or Schwann cells. It is possible to assume value of this diagnostic method of CIDP atypical form with central nerve system (CNS) affect.

CIDP diagnostics represents a complex challenge as the existing diagnostic criteria are insufficiently specific, clinical picture of the disease is polymorphous, and reliable biomarkers of this disease are absent [12]. So, sensitivity of diagnostic criteria of EFNS/PNS which are most often applied by neurologists makes 34%, and specificity – 99% [10]. The greatest sensitivity (>80%) and specificity (>95%) possess the combined criteria of Koski and others and EFNS that allows to recommend them in clinical practice [1].

EMG-criteria of CIDP diagnostics in practice are revealed among 50-60% of patients with typical clinical symptoms that indicates non-specificity of these criteria [1].

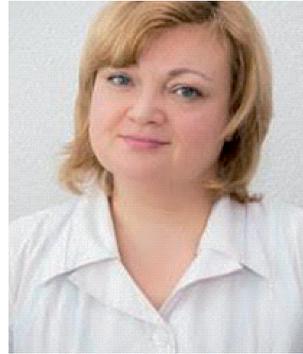
Recently possibilities of the magnetic resonant tomography use (MRT) and ultrasonic research (ultrasonography) in CIDP diagnostics have been widely discussed. Though changes on MRT, such as accumulation of contrast and/or hypertrophy of horse tail,



Tatyana E. Popova
MD, Assos. Prof.
tata2504@yandex.ru



Alexey A. Tappakhov
Neurologist,
postgraduate student
aa.tappakhov@s-vfu.ru



Natalia A. Shnayder
MD, Prof., head of the
Neurological Center
naschnaider@yandex.ru



Ivan P. Artyukhov,
KrasGMU Rector
rector@krasgmu.ru



Marina M. Petrova
MD, Prof., head of Department
stk99@yandex.ru



Edilia E. Konnikova
MD, Assos. Prof.
edilia@mail.ru



Alena D. Alekseeva
Neurologist
alyna83@list.ru



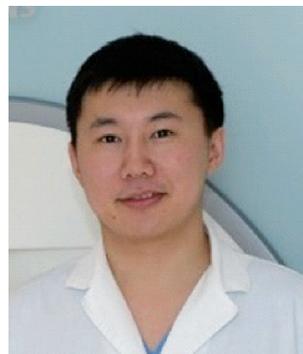
Alena Yu. Petrova
Neurologist
alenufka@rambler.ru



Nadezhda Yu. Gorokhova
Neurologist, postgraduate
student nadezdayp85@mail.ru



Tatyana Ya. Nikolaeva
MD, Prof., head of Department
tyanic@mail.ru



Leonid A. Klarov
Radiologist
eizonix@gmail.com



Nina A. Vasilyeva
MD, neurologist
vasilevanina2010@mail.ru



Ludmila T. Okoneshnikova
Head of Neurological department
okoneshnikovalt@rambler.ru

cervical or lumbar and sacral nerves, or humeral or lumbar and sacral plexuses are included into the supporting criteria on EFNS/PNS, there is a limited number of researches devoted to neurovisualization in CIDP [13,14].

Though ultrasonography of peripheral nerves isn't included into criteria of CIDP diagnostics,

this method is perspective for research of nervous fibers condition. So probably, ultrasonography signs of CIDP can be an identification of increase in cross-sectional area of nerve [15,16].

Classical CIDP in the presence of typical clinical criteria of EFNS is not always kept within other diagnostic criteria, including lack of protein-cellular dissociation in lumbar puncture. All above-mentioned demands revision of diagnostics criteria of classical and CIDP atypical forms. So, in diagnostics of Sensory predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (SP-CIDP) we have offered the new algorithm of neurophysiological diagnostics including EMG, computer pallesthiometry, stabilometry, thermosensometry, transcutaneous oximetry allowing estimating a condition of various sensory fibers of peripheral nerves [18].

We've shown our own case study of the patient with classical CIDP without protein-cellular dissociation in CSF.

CASE STUDY

Patient E., 35-years-old man, unemployed, villager, has admitted to neurological department of Republic hospital 2 — Emergency center of health care in emergency order with complaints to weakness in extremities, more in the lower extremities, movement disorders with use of supportive accessories, numbness of the lower (to the level of knees) and upper limbs (to the level of brushes), muscles weight loss of extremities. The anamnesis has shown that at the end of January, 2016 within several days he was outdoors, protecting horses herd, went by snowmobile much, was exposed to overcooling. There was no any symptoms of flu, diarrhea. After returning home he began to notice feet burning that the patient has connected with influence of low temperatures, without paying any special significance. During February burning began to amplify, especially at night and has extended up to the level of knees. He didn't ask for medical care as there was no any doctor or paramedic in the settlement. A month later, since the first half of March, pain began to be replaced by numbness, sensitivity decrease. By this time the patient felt hands numbness. From the middle of March the increasing weakness in legs has begun to disturb, however the man continued to do housework. The patient denied pains in lumbar, cervical parts of spine. Since the end of March because of the progressing weakness in legs he began to move with a support on cane, he has noticed weakness in hands later. The patient has been sent to Yakutsk and in the emergency order he has been hospitalized in neurologic department Republic hospital №2-Emergency center of health care. He denies the influence

of toxic substances and chronic diseases, he doesn't smoke, abuse alcohol. He is married, two children. No hereditary diseases.

Objectively, the general condition of the patient was moderate severity. Skin is pure, usual coloring. Height is 165 cm, weight is 66 kg, IMT 24,24 (within norm). The breath is vesicular in lungs, is carried out by all areas, there are no rales, breath rate is 17 per minute. Tones of heart are rhythmical, clear. AP — 130/80 mm Hg, HR — 78 per min. The stomach is soft, painless palpation. The urination is free, painless. The defecation is regular. Pelvic functions are controlled.

Neurologic status: the consciousness is clear. Mood background is clear. Function of craniocerebral nerves isn't broken. Diffusion muscular hypotonia. Sluggish tetraparesis: hands force is proximally reduced to 3 points, distally — to 4 points, without accurate difference of the sides; in legs proximally muscular force — 3 points, distally — 2 points. The muscular hypotrophy in hands and legs, more expressed in peroneal group of muscles. Reflexes from biceps, triceps, carporadial are low, without asymmetry of the sides. Knee and ankle reflexes aren't caused. A painful and tactile hypesthesia from the level of the lower third of the forearm (as "gloves") and from the level of knee joints (on the golf type). Tuning fork test has revealed decrease in vibration sensitivity at 128 Hz frequency in fingers of hands and feet. The musculoarticular feeling was reduced in the upper and lower extremities. Coordination sphere: finger-to-nose test with little left past-pointing, he can't carry out knee and calcaneal test because of paresis. He can't stand in Romberg's pose. There is no meningeal and pathological symptomatology. There are no symptoms of nervous tension. The patient walks with crutches support.

RESULTS OF EXAMINATION

The general blood test, biochemical blood test, general urine analysis — without pathology. Coagulogram has revealed moderate decrease in PTI to 74,7% and increase in MNO to 1,12; aPPT — 26 sec. Blood test on RW, HBsAg, antibodies to HIV — negative. Blood test on rheumatoid factors — negative. The analysis of CSF — transparent, cytos 3/3, protein 0,33 g/l, sugar 2,9 mmol/l, chlorides 118 mmol/l. Microscopic analysis: leukocytes are single, erythrocytes which aren't changed 2–1–2 under review.

ELISA: IgG antibodies to HSV 1:1600 PE/ml, to CMV 4,3 PE/ml (in N to 0,25 PE/ml), to EBV 115 OEd/ml (is normal to 20 OED/ml), antibodies to toxoplasma wasn't revealed.

Electrocardiogram — sinus rhythm with HR 72 beats per min. Electrical axis of the heart is horizontal. Signs of hypertrophy of the left ventricle.

Fibrogastroduodenoscopy: symptoms of superficial gastritis.

Ultrasonography of abdominal organs and kidneys: focal formation of S4 of liver (hemangioma). Echo signs of chronic cholecystitis. Moderately expressed diffusion changes of pancreas parenchyma. Consolidation of both kidneys sinus.

Computer Tomography of abdominal organs: pathological changes weren't revealed (it was carried out for the purpose of differentiation of focal formation of S4 of liver found by ultrasonography).

X-ray analysis of thorax: symptoms of chronic bronchitis.

MRT of lumbar roots: signs of hypertrophy of lumbar roots weren't revealed (fig. 1, fig. 2).

The electromyography has revealed signs of axonal-demyelinating defeat of motor and sensory nervous fibers of peripheral nerves, more expressed in the lower extremities (tab. 1, fig. 3).

The computer pallestezimetry has revealed decrease in vibration sensitivity in a wide range of frequencies both at the level of the upper and lower extremities. In clinical aspect signs of demyelinating defeat of thick myelinating A β -fibers like distal departments of peripheral nerves of the upper extremities of moderate degree and expressed degree in the lower extremities were registered (tab. 2, fig. 4).

Ultrasonography of median, ulnar, tibial and peroneal nerves in the longitudinal scan has revealed the uneven contour of the nerve fibers and variegated section of nerves (sections spindles) with isolated hyperechoic lines in different lengths. Ultrasound in the transverse scan has revealed thickening of the nerve fibers sized with an increase in cross-sectional area, mainly due to the presence of increased one or two fasciculi on a background of normal. Thus, it was detected third change the type of nerve fibers. Intensity of these changes prevailed in the nerve fibers of the lower extremities. Fig. 5 shows the ultrasound of the left median nerve.

Thus, the patient has developed the symmetric ascending motor-sensory polyneuropathy, more expressed in the lower extremities. Duration of symptoms development more than 8 weeks has excluded Guillain-Barre syndrome and subacute demyelinating polyneuropathy. The conducted laboratory analyses and also absence of toxic influences, diseases of nervous system among relatives in anamnesis allowed excluding secondary damage of nervous fibers. Above-mentioned data and also lengthening of distal latency more than 150%, reduction in the velocity of impulse less than 70% in more than two nerves by EMG results indicated reliable CIDP according to criteria of EFNS/PNS Joint Task Force (2010). Lack of protein-

cellular dissociation in CSF pays attention though clinical and electrophysiological picture of disease indicated CIDP classical form. Lack of hypertrophy of nerves by MRT, apparently, is connected with more distal distribution of pathological process. It correlates also with a clinical picture, namely with lack of radicular symptomatology. The intact MRT-picture of nerves doesn't exclude the CIDP diagnosis as MRT changes have the supporting character according to criteria of EFNS/PNS and also due to the results of the conducted researches hypertrophy of nerves were found not in all patients. Ultrasonography of peripheral nerves revealed signs of inflammatory demyelinating affect.

The received clinical-laboratory and tool data has allowed to diagnose the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, with deep sluggish, predominant distal, tetraparesis; disorders of superficial and deep types of sensitivity by polyneuropathy type.

The patient was given sessions of discrete plasmapheresis, corticosteroid therapy by dexamethasone of 12 mg/day with gradual dose decrease and also massage of extremities, physiotherapy exercises have been held. Positive dynamics in the form of force increase in hands distally to 5 points, proximally practically to 4 points, in legs distally to 4 points, proximally to 5 points was noted after the treatment. On the background of paresis regress the patient has started walking independently. Sensitive disorders in the form of hypesthesia by polyneuropathy type, areflexia at the time of dismissal from hospital have remained.

CONCLUSION

Thus, the presented case study shows informational content of such methods of diagnostics as EMG, computer pallestezimetry, ultrasonography of peripheral nerves of CIDP classical form. Lack of protein-cellular dissociation in CSF relating to the main criteria of CIDP misleads. But a characteristic clinical picture with development of symptoms for more than 8 weeks after the frozen immunocompromising patient, results of neurophysiological researches, affirmative response to pathogenetic therapy (plasmapheresis, corticosteroid preparations) has confirmed classical CIDP.

REFERENCES

1. GORSON K.C. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2012. Vol. 5. P. 359–373.
2. ZAVALISHIN I.A. ET AL. Autoimmune diseases in neurology: clinical manual. Volume 2. M.: "Health of the Person", 2014.
3. HUGHES R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Pract. Neurol.* 2002. Vol. 2. No. 4. P. 198–207.

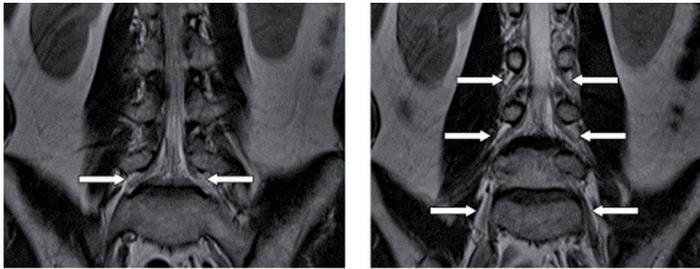


Fig. 1. MRI of lumbar roots in the coronary projection, T2-WI. The roots are marked by white arrows



Fig. 2. MRI of lumbar roots in the sagittal projection, T2-WI. L3-root thickness is 2.3 mm on the right and 2.9 mm of the left; L4-root thickness is 3.9 mm on the right and 4.4 mm on the left; L5-root thickness is 4.7 mm on the right and 5.0 mm on the left.

Table 1. Results of ENMG of the patient E., 35 years old

	Distal latency, ms	Motor nerve action potential, mV	Motor nerve conduction velocity (distal), m/s	Motor nerve conduction velocity (proximal), m/s	Sensory nerve action potential, mV	Sensory nerve conduction velocity, m/s
N. medianus D	8.0 (N < 3.5)	1.5 (N > 3.5)	48.5 (N > 50.0)	47.2 (N > 50.0)	7.4 (N > 5.0)	42.4 (N > 50)
N. medianus S	6.1 (N < 3.5)	1.5 (N > 3.5)	47.2 (N > 50.0)	33.7 (N > 50.0)	2.9 (N > 5.0)	46.2 (N > 50)
N. ulnaris D	6.1 (N < 3.5)	1.0 (N > 6.0)	41.5 (N > 50.0)	27.1 (N > 50.0)	NR	NR
N. ulnaris S	6.2 (N < 3.5)	1.1 (N > 6.0)	55.9 (N > 50.0)	39.4 (N > 50.0)	NR	NR
N. tibialis D	10.5 (N < 5.0)	0.7 (N > 3.0)	36.3 (N > 40.0)	-	-	-
N. tibialis S	9.7 (N < 5.0)	0.3 (N > 3.0)	23.6 (N > 40.0)	-	-	-
N. peroneus D	9.1 (N < 4.0)	0.3 (N > 3.0)	26.2 (N > 40.0)	-	NR	NR
N. peroneus S	8.8 (N < 4.0)	0.7 (N > 3.0)	30.6 (N > 40.0)	-	NR	NR

NR — no response

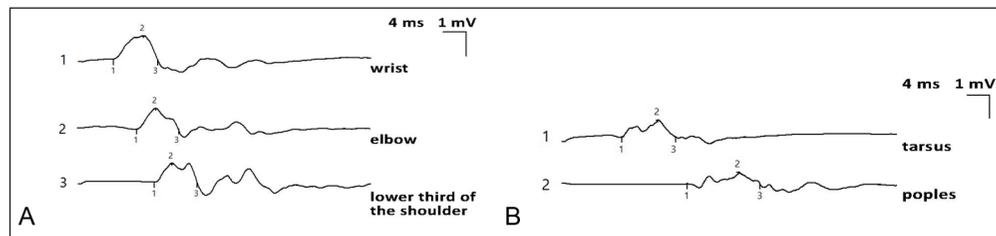


Fig. 3. Results of EMG of the patient E.

4. **POPOVA T.E. ET AL.** To a question of diagnostics of sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Transbaikal medical journal. 2016. No. 1. P. 69–76.
5. **POPOVA T.E. ET AL.** Diagnostics of postural disorders among patients with sensory chronic polyneuropathies: pilot research // Siberian medical review. 2015. No. 3. P. 42–47.
6. **POPOVA T.E.** Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Transbaikal medical journal. 2015. No. 3. P. 130–137.
7. **SCHNEIDER N. A. ET AL.** New approach to neurophysiological diagnostics of sensory option of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with

A — analysis of motor fibers of the right elbow nerve. Distal latency of motor nerve action potential (MNAP) is 6.2 ms (norm to 3.5 ms). Amplitude of MNAP is reduced, distal is 1.1 mV (norm from 3.5 mV). The polystaging of MNAP increasing in process of stimulation from proximal part of extremity pays attention. Motor nerve conduction velocity (MNCV) distal makes 55.9 m/s, proximal — 39.4 m/s (norm from 50 m/s).

B — analysis of motor fibers of the right tibial nerve. Distal latency of MNAP is 10.5 ms (norm from 5 ms). Amplitude of MNAP is reduced, distal makes 0.7 mV (norm from 3.0 mV). MNCV is lowered, makes 36.3 m/s (norm from 40 m/s). Polystaging of MNAP is defined.

Table 2. Results of computer pallestesiometry

	8 hz	16 hz	32 hz	64 hz	128 hz	250 hz	500 hz
Standards for styloid process	[-16; -9]	[-17; -9]	[-12; -5]	[-15; -7]	[-13; -5]	[-15; -6]	[-13; -3]
Styloid process in the right	13,5	12,75	18	18,75	17,25	15	17,25
Styloid process in the left	12,75	12,75	17,25	18	18	20,25	18
Standards for lateral malleolus	[-9; 1]	[-10; 0]	[-6; 4]	[-9; 1]	[-7; 3,5]	[-7; 6]	[-2; 15,5]
Lateral malleolus in the right	24	24	30	30	30	24	24
Lateral malleolus in the left	24	24	30	30	30	24	24

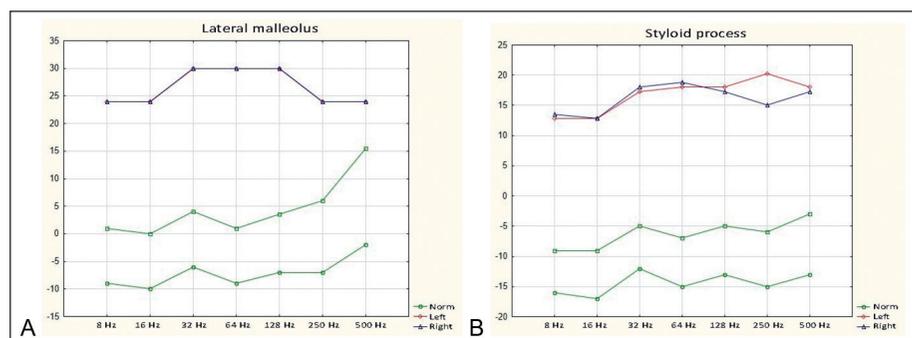


Fig. 4. Results of computer pallestesiometry of the patient E. A — at the level of lateral malleolus; B — at the level of styloid process (explanation in the text)

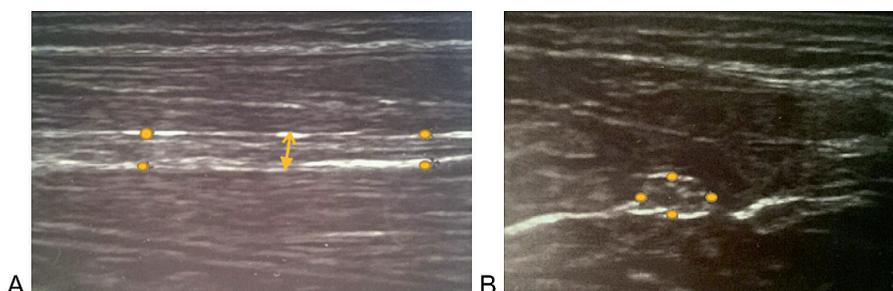


Fig. 5. Ultrasound of the left median nerve: A — longitudinal scan; B — transverse scan (explanation in the text)

use of modern medical technologies // International magazine of experimental education. 2015. No. 10 (1). P. 76–87.

8. **POPOVA T.E. ET AL.** Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: monograph. M.: NMF MBN, 2016.
9. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher // J. Peripher. Nerv. Syst. 2010. Vol. 15. P. 1–9.
10. **KOSKI C.L. ET AL.** Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // J. Neurol. Sci. Elsevier B.V., 2009. Vol. 277, № 1-2. P. 1–8.
11. **ZAVALISHIN I.A. ET AL.** Chronic neuroinfections. M.: GEOTAR-media, 2010.
12. **SUPONEVA N. A., Piradov M. A.** Intravenous immunotherapy in neurology. M.: Hot liniya-Telecom, 2013.
13. **DUGGINS A.J. ET AL.** Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Brain. 1999. Vol. 122. Pt 7. P. 1383–1390.
14. **TAZAWA K. ET AL.** Spinal Nerve Root Hypertrophy on MRI: Clinical Significance in the Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy // Intern. Med. 2008. Vol. 47, T. 23. P. 2019–2024.
15. **DI PASQUALE A. ET AL.** Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. // Neurology. 2015. Vol. 84, T. 8. P. 803–809.
16. **GROOTERS G.S., TIJSEN C.C., VISSER L.H.** Remarkable hypertrophic hyperechogenic polyneuropathy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. // Clin. Neurophysiol. 2013. Vol. 124, T. 7. P. 1483–1484.
17. **SHNAYDER N. ET AL.** Diagnosis of sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The experience of our clinic // Arch. Euromedica. 2014. Vol. 4, T. 2. P. 66–71.

NEUE BEHANDLUNGSOPTION DES CHRONISCHEN KNOCHENMARKÖDEMS

Dr. Dr. med. Richard Westhaus

*Diagnostik und Vorsorge Zentrum DiVoCare GmbH
München*

Correspondence address:

Kaufingerstr. 15 D – 80331 München

Tel.: +49 (0)89 2000 14350, Fax: +49 (0)89 2000 14355

eMail: richard.westhaus@divocare.de, www.divocare.de

Das Knochenmarködem (KMÖ) verdankt seine Bezeichnung seinem morphologischen Bild in der Kernspintomographie (MRT). Dank hoch auflösender Bildgebung mittels sogenannter Fettgewebe unterdrückender Technik, ist das KMÖ sehr sensitiv bereits zum Zeitpunkt seiner Entstehung nur in der MRT nachweisbar. Jede Form des KMÖ hat einen akuten Beginn, die diagnostische Bildgebung mittels MRT kommt in der Mehrzahl der klinischen Fälle verspätet zum Einsatz, sodass eine Akutphase i. d. R. verpasst wird und ein KMÖ im chronischen Stadium diagnostiziert wird. Das typische Signalverhalten ist hoch empfindlich, jedoch unspezifisch und tritt bei vielen Krankheitsbildern auf (Tab.1). Die hohe Signalintensität in der MRT wird durch vermehrte extrazelluläre Flüssigkeit (Ödem) verursacht.

PATHOGENESE

Jedes Ödem geht unabhängig von seiner Ursache und Entstehung aufgrund seines Volumens mit einer Kompression kleinster arteriöler und venulärer Gefäße und somit eingeschränkter Durchblutung einher. Die hieraus resultierende defizitäre Mikrozirkulation zieht eine fokale Hypoxämie nach sich, die wiederum den Osteoklasten in dessen Aktivität begünstigt. Darüber hinaus stellt sich eine lokoregionäre Azidose ein, die ihrerseits dem Stoffwechsel des Osteoklasten zusätzlich zu Gute kommt und den Osteoblasten hemmt. Somit kommt dem Osteoklasten die entscheidende Rolle bezüglich der Pathogenese zu (Abb.1), unterstützt durch die Freisetzung entzündungsauslösender Zytokine (Prostaglandine, Interleukin1, TNF α).

SYMPTOMATIK

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen Schmerzen. Diese sind zum einen Folge er-

höhten intraossären Drucks des KMÖ, zum anderen hervorgerufen durch Freilegung und Irritation von Nervenfasern im Knochenmark bzw. — gewebe. Die Sekretion von Zytokinen trägt nachhaltig zur Verselbständigung eines KMÖ bei. Die Patienten klagen über therapieresistente Schmerzen mit massiver Bewegungseinschränkung in den betroffenen Gelenken bis hin zur Immobilität. Das charakteristische Schmerzbild eines KMÖ ist der mechanische Belastungsschmerz in Verbindung mit einem quälenden, dumpfen Ruhe- bzw. Dauerschmerz.

FORMEN

Tab.1 gibt die aktuell gültige und akzeptierte Einteilung in fünf ätiologisch zu trennende Gruppen wider:

Das iatrogene KMÖ als Sonderform eines reaktiven KMÖ wird zunehmend und auffallend häufig nach arthroskopischer Behandlung von Meniskopathien am Kniegelenk beobachtet.

THERAPIEOPTIONEN (TAB.2)

Neben konsequenter Entlastung der betroffenen Extremität kommt der medikamentösen Schmerzbehandlung (ASS, Paracetamol, NSAR, im Einzelfall Corticosteroide) eine wichtige Rolle zu. Lebensstiländerung (Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung, Einstellen des Rauchens) stellt eine wichtige begleitende Maßnahme dar. In Kenntnis der zentralen Rolle des Osteoklasten im Hinblick auf Pathogenese und Eigendynamik des KMÖ spielen Bisphosphonate (BP) eine wichtige Rolle in der Therapie des KMÖ, da sie den Osteoklasten selektiv hemmen und den Knochenstoffwechsel in ein neues Gleichgewicht bringen. Darüber hinaus hemmen BP die Ausschüttung von Prostaglandin E und Neuromodulatoren an den Nervenendigungen. Beobachtungsstudien der vergangenen Jahre haben die Wirksamkeit eines intravenös applizierten BP (z.B. 3x Infusion von Ibandronat [Bondronat® 6mg] alle 4 Wochen) bewiesen. Es sei an dieser Stelle betont, dass der Einsatz von BP für die Behandlung des KMÖ nicht zugelassen ist (off-label use). Eigene Beobachtungen am Bayerischen Osteoporose-Zentrum (Ltg.: Prof. R. Bartl, München), das unserem Radiologischen Institut angeschlossen ist, weisen z.T. erhebliche Nebenwirkungen (NW) der BP-Therapie, einhergehend mit grippeähnlichen Symptomen mit Glieder- und Muskelschmerzen, Temperaturerhöhung

Tab.1. Ätiologie

I. ischämisches KMÖ 35% chronic regional pain syndrome-CRPS (M. Sudeck); Osteonekrosen; Osteochondrosis dissecans
II. mechanisches KMÖ 35% posttraumatisches KMÖ („bone bruise“); Enthesiopathien; Stressfraktur
III. reaktives KMÖ 15% KMÖ bei Arthrose; postoperatives KMÖ (iatrogen); KMÖ bei Arthritis und Tumor
IV. idiopathisches KMÖ 10% (frühere Bezeichnung: transitorische Osteoporose)
V. schwangerschaftsassoziertes KMÖ 5% (3. Trimenon; transitorische Osteoporose)

Tab.2. Therapieoptionen

- mechanische Entlastung durch Ruhigstellung
- medikamentöse Therapie

ASS, Paracetamol und/oder NSAR
Bisphosphonate

- **operative Verfahren (Entlastungsbohrungen)**
- **physikalische Gefäßtherapie BEMER**

und Krankheitsgefühl in ca. 20% der Fälle auf. Die NW waren umso gravierender je jünger die Patienten waren.

Eigene Beobachtungen an knapp 50 Patienten haben die Wirksamkeit der Physikalischen Gefäßtherapie BEMER als weitere therapeutische Option zur Behandlung eines KMÖ-Syndrom untermauert. Ziel ist hierbei nicht die Hemmung des Osteoklasten, sondern die Aktivierung der Vasomotion kleinster arteriöler und venulärer Gefäße zur Verbesserung der defizitären Mikrozirkulation im Knochenmark als wesentlicher zirkulatorischer Mechanismus in der Pathogenese des KMÖ. Es handelt sich um eine nicht randomisierte bzw. nicht placebokontrollierte klinische Beobachtungsstudie, im Rahmen derer betroffene Patienten auf die verschiedenen Therapieoptionen (Tab. 2) ausführlich hingewiesen wurden und nach reiflicher Abwägung entschieden, welche Option für sie in Frage kommt. Entsprechend den Forschungsergebnissen und Empfehlungen des Instituts für Mikrozirkulation - Berlin besteht die Physikalische Gefäßtherapie BEMER aus täglich zweimaliger Anwendung auf dem Ganzkörperapplikator (GK) von jeweils 8 min. im Abstand von ca. 12 h, ergänzt durch beliebig viele lokale Anwendungen mit den dedizierten Applikatoren. Die initiale Intensität auf dem GK betrug i. d. R. in Abhängigkeit von Alter, Dauer und Schmerzintensität 6–10, für die lokale Anwendung kam grundsätzlich P3 mit einer Dauer von 20 min. zur Anwendung. Die Physikalische

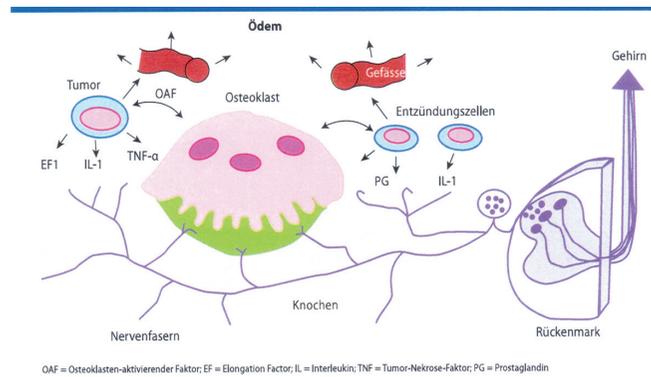


Abb. 1.

Gefäßtherapie BEMER erwies sich als komplementäre, erfolgreiche und nebenwirkungsfreie Therapieoption zur Behandlung des KMÖ.

Aufgeschlüsselt nach der Ätiologie lagen bei den 48 Studienteilnehmern folgende KMÖ-Formen vor:

- ischämisches KMÖ (n = 21)
- mechanisches KMÖ (n = 14)
- reaktives KMÖ (n = 9)
- idiopathisches KMÖ (n = 3)
- schwangerschaftsassoziertes KMÖ (n = 1)

Nach den betroffenen Skelettabschnitten aufgeschlüsselt, in Reihenfolge der Häufigkeit:

- Kniegelenk (überwiegend medialer Femurkondylus);
- Fußwurzel und Mittelfuß (insbesondere Talus-schulter, Os naviculare, Ossa metatarsalia);
- Hüftkopf (schwangerschaftsassozierte Form, Hüftkopfnekrose);
- Wirbelkörper.

Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 3 Monate. Die Patienten bekamen im Rahmen der Studie das Medizinprodukt für die Dauer von bis zu 8 Wochen zur Verfügung gestellt. Einige entschieden sich gleich zum Kauf des BEMER-Produkts, andere wiederum wollten es im Rahmen der klinischen Anwendung testen. Eine zweite Bildgebung mittels MRT erfolgte durchschnittlich nach 10 Wochen, in Einzelfällen wünschten Patienten eine zeitnahe Kontrolle der Bildgebung nach vier bzw. sechs Wochen. Linderung von Schmerzen und klinischen Symptomen stellten sich in Abhängigkeit der Krankheitsdauer zwischen 4 Tagen (idiopathische Form) und 3 Wochen (CRPS) ein. Eine komplette Remission und Beschwerdefreiheit war in über 80% der Patienten zu beobachten, der klinische Verlauf korrelierte mit der vollständigen Rückbildung

des KMÖ in der MRT. 6 Patienten (12%) berichteten von nachhaltiger Besserung der Schmerzsymptomatik, das KMÖ war in der Kontroll-MRT deutlich rückläufig jedoch noch nachweisbar. Bei 3 Patienten (6%) sprach die Physikalische Gefäßtherapie BEMER nicht an, Ursache in allen 3 Fällen war eine fortgeschrittene, mechanisch aktivierte Gonarthrose. Im Vorfeld der klinischen Beobachtung wurde den Patienten dringend ans Herz gelegt, die konsequente mechanische Entlastung für die Dauer der Studie beizubehalten. In 2 Fällen (4%) wurde die körperliche / sportliche Aktivität vorzeitig wieder aufgenommen mit dem Ergebnis, dass ein Rezidiv des KMÖ am betroffenen Gelenk auftrat.

FAZIT

Konsequenter und frühzeitiger Einsatz der Kernspintomographie (MRT) bei Abklärung unklarer Schmerzzustände am Bewegungsapparat der unteren Extremitäten verhindert die Chronifizierung von KMÖ-Syndromen, unabhängig von deren Ätiologie. Verzögerte Diagnosen und Therapien gehen mit schlechterer Prognose einher, insbesondere dann, wenn eine Zerstörung der osteochondralen Grenzzone

eingetreten ist. Bisher beschränkte sich die Therapie auf konsequente Entlastung des Gelenks, medikamentöse Analgesie, in früherer Zeit auf Entlastungsbohrungen der betroffenen osteochondralen oder enossalen Region und intravenöse Anwendung von BP (off-label use). Als erfolgreiche, einfach durchzuführende und nebenwirkungsfreie Behandlung erwies sich an knapp 50 Patienten die Physikalische Gefäßtherapie BEMER. Komplette Remission mit Schmerzfremheit, normaler Beweglichkeit und Belastbarkeit sowie Rückbildung des KMÖ in der MRT waren in 80% der ätiologisch heterogenen Patientengruppe zu beobachten. Das vorgeschlagene, adjuvant einzusetzende „BEMER-Protokoll“ ist gegenüber invasiver Therapie (Entlastungsbohrung) und BP-Therapie (Nebenwirkungen) eine wertvolle Ergänzung in der Therapie zunehmend häufiger diagnostizierter KMÖ-Syndrome.

Die Physikalische Gefäßtherapie BEMER kann komplementär zur intravenösen Anwendung von BP durchgeführt werden. Klinische Beobachtungen hierzu laufen seit einigen Wochen und werden Gegenstand künftiger Publikationen sein.

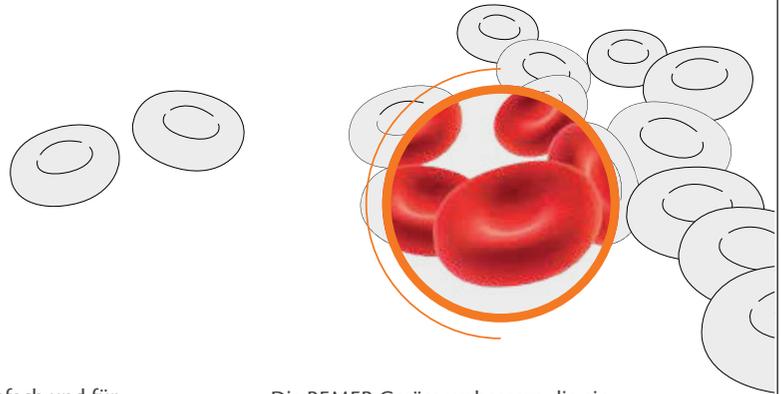
GESUNDHEIT UNTERSTÜTZEN

PHYSIKALISCHE GEFÄSSTHERAPIE BEMER®

16 MINUTEN FÜR IHRE GESUNDHEIT

Die Physikalische Gefäßtherapie BEMER® ist ganz einfach und für jeden anzuwenden. Sie wird in vielen medizinischen Praxen und Kliniken eingesetzt.

Den größten Nutzen erbringt sie jedoch in der dauerhaften Anwendung zu Hause. Sie ist eine effektive Anwendungsmöglichkeit zur Unterstützung der eingeschränkten Mikrozirkulation. Nur 2 x 8 Minuten tägliche Anwendung: **SO EINFACH KANN ES SEIN, SO VIEL FÜR SEINE GESUNDHEIT ZU TUN.**



Die BEMER Geräte verbessern die eingeschränkte Vasomotion der kleinen und sehr kleinen Gefäße. Das führt zu einer bedarfsgerechten Blutverteilung in der Mikrozirkulation. Darum ist BEMER eine effektive Unterstützung des Gefäßsystems.

BEMER Int. AG // TL-SAPS-Triegen



LEBENSWICHTIG:

DIE MIKROZIRKULATION

UMFASST 74 % DES GESAMTEN BLUTKREISLAUFS

BEMER
GROUP
FOR YOU :: FOR LIFE :: FOR ENERGY

Ihre Ansprechpartner:



Nadine Möhlenbrock

info@naturheilpraxis-hude.de
Mobil: 0176 311 665 19
www.moehlenbrock.bemergroup.com



Christel Wernicke

ch.holzenkamp@t-online.de
Mobil: 0170 58 88 502
www.wernicke.bemergroup.com



Petra Kümpel

info-bemer@web.de
Mobil: 0176 231 237 41
www.kuempel.bemergroup.com



Moderne Krebsbehandlung

Schlüsselloch- chirurgie

Bei der Schlüssellochchirurgie, auch „minimal invasive Chirurgie“ genannt, wird mit sehr kleinen Schnitten schonend im Bauchraum operiert. Die minimal invasive Chirurgie stellt einen besonderen Schwerpunkt unserer Klinik dar. Die Vorteile dieser Technik sind vielfältig. Patienten brauchen deutlich weniger Schmerzmittel und erholen sich schneller.

Unser Team

Durch die intensive Zusammenarbeit mit angrenzenden Fachgebieten und durch die große Erfahrung unserer Operateure besitzt unsere Abteilung eine besonders hohe Kompetenz im Bereich komplizierter und schwerer Operationen (Speiseröhre, Magen, Leber, Bauchspeicheldrüse, Enddarm) auf.

Bei folgenden Erkrankungen wird diese Technik angewendet:

- Leisten- und Narbenbrüche
- Gallensteine
- Blinddarmentzündung
- Divertikelerkrankung des Dickdarms
- Bösartige Erkrankungen des Darms
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Refluxerkrankung
- Kleine Magentumoren
- Speiseröhrenkrebs
- Leberkrebs



Prof. Dr. Guido
Schumacher,
Chefarzt

Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
(Bauchchirurgie)
Freisestr. 9/10 38118 Braunschweig

Tel.: 0531/595-0
Fax: 0531/595-1322

info@klinikum-braunschweig.de
www.klinikum-braunschweig.de

AGONISTISCHE AUTOANTIKÖRPER ALS GEFÄSS SCHÄDIGENDE KOMPONENTE BEI DIABETES UND DEMENZ

Dipl. Ing. Marion Bimmler

*E.R.D.E. AAK-Diagnostik GmbH
OCVH (Haus 55)
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin*

Agonistisch wirkende Autoantikörper (agAAK) nehmen eine Sonderstellung unter den Autoantikörpern ein. Sie binden an G-Protein gekoppelte Rezeptoren und wirken ähnlich wie die natürlichen Agonisten. Mit den jeweiligen spezifischen Antagonisten sind sie am Rezeptor ablösbar. Auf Immunsuppression reagieren Sie nicht. Die agAAK gegen den alpha-1 AR aktivieren so wichtige Signalmoleküle wie Proteinkinase C, induzieren die Phosphorylierung und somit eine Funktionsänderung von Regulatorproteinen der kardialen Calciumhomöostase und beeinflussen die Genexpression des L-Typ Calciumkanals. Die unphysiologische und langanhaltende Aktivierung von zellulären Prozessen, losgelöst von den aktuellen physiologischen Anforderungen an das Organ, wie sie durch agonistische Autoantikörper verursacht wird,

führt zur Ausbildung von pathologischen Zuständen wie der Calciumüberladung der Zellen, dem Umbau von Zellstrukturen (Remodelling) bis hin zum Zelltod. Zusätzlich induzieren sie die Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen. Die Folge ist eine unphysiologische Verdickung der Gefäßwand mit einer Verringerung des Gefäßlumens.

Bei den sogenannten Volkskrankheiten Diabetes Typ 2 und Demenzen wurden die agAAK in einer Prävalenz zwischen 50–70% nachgewiesen. Die Entfernung der agAAK aus dem menschlichen Organismus ist mit Hilfe extrakorporaler Verfahren, bevorzugt mit der Immunadsorption heute schon möglich und wird u.a. bei der Herzmuskelschwäche in vielen Kliniken weltweit angewendet. Herzkranken Patienten mit Diabetes profitieren dabei insbesondere von einer Verbesserung der Herzleistung, bei Patienten mit Demenzen (Alzheimer / vaskuläre Demenz) führte die Entfernung der agAAK zu einer Stabilisierung der Gedächtnisleistung. Möglicherweise sind es die agAAK, die dafür mitverantwortlich sind, dass Diabetiker wesentlich häufiger an einer Demenz erkranken als Menschen ohne Diabetes.

POTENTIALITIES OF ADDITIONAL METHODS IN THE TREATMENT OF SOME RENAL PROBLEMS

Lili Luzina-Chju, Kamilla Luzina

*TCM Centre Sin-Ya-Chju;
Central Clinical Hospital of the Presidential Administration
and Russian Railways, Moscow, Russia*

Kidney pathology is at the centre of many specialists' attention, both in the East and in the West. Along with conventional methods for treatment of renal problems we have shown the efficacy of applying TCM methods.

Kidneys play a central role in the theories of the Five Elements, Yin-Yang, the Qi and the Jing.



Lili Luzina-Chju



Kamilla Luzina

According to The Innere of the Yellow Emperor (Huang Di Nei Jing) kidneys promote the flow of the hereditary energy (yuan qi) throughout the body. Kid-

ney problems disturb this energy and its circulation. That is why kidneys are called the root of life.

Kidneys are essential for the normal functioning of the whole body.

Syndromes of kidney disorders are multiple. They may include urogenital disorders, hearing impairment, joint illnesses, hypertension, oedema, diabetes, thyroid disorders and others.

The water of the kidney goes up to irrigate the heart, the fire of the heart comes down to warm the kidney. When this balanced relationship breaks down, a number of symptoms such as fidgetiness, palpitation and insomnia may occur.

Our results are encouraging for the use of the TCM for treating such common kidney problems as urinary stones and renal cysts.

We would like to present two cases of successful treatments of these widespread pathologies.

RENAL CYSTS

We are going to start with a renal cyst.

A 50-year-old woman was diagnosed with a renal cyst during an ultrasound examination. The intra-renal cyst was distinguished in the area of the lower pole of the left kidney. The size of the cyst was 9×10 mm.

The patient was examined with the TCM diagnostic methods. Her pulse was rapid, her tongue was pale pink and coated. The patient complained of an ache in the lumber and the kidney area and tiredness.

We applied complex TCM therapy including Sujok, classic and auricular acupuncture, moxibustion and Yamomoto scalp acupuncture.

We applied Sujok to expel Cold and to clear Dampness.

The most important classic points were shen shu (V 23), min men (VG 4) and tai xi (R 5). The auricular points were 22 — internal secretion glands, 55 — shen men, 95 — kidney. We applied moxibustion on zu san li (E 36) and Yamomoto scalp acupuncture in the kidney area on the head.

The ultrasound examination performed after a course of this complex therapy showed a positive result: the cyst disappeared. The backache stopped. The patient's general condition improved.

KIDNEY STONES

We are now going to consider kidney stones.

We are going to look at a case that shows that the TCM methods can promote stone passage and have an analgesic effect.

A 45-year-old woman had suffered from urinary stones for a long time. There was a "silent" stone in the calyx of the right kidney. The size of the stone was 9×15.

When the patient had colic, the stone was in the renal pelvis. The treatment began with a session of auricular acupuncture that helped to relieve pain. The main points were 55 — shen men, 51 — antispasmodic, 95 — kidney, 92 — bladder.

The next day the patient had colic again. She had another ultrasound examination. The stone was in the ureter near the pelvis of the right kidney. We applied Sujok to tonify Heat.

The ultrasound made on the third day showed that the stone went down a little more in the ureter near the pelvis of the right kidney. The third session included Sujok therapy. This time the aim was to expel Cold and to tonify Wind.

On the fourth day the stone was near the orifice of the right ureter. The treatment included classic acupuncture on shen shu.

On the fifth day the stone was in the bladder. We applied Yamomoto scalp acupuncture in the area of the kidney and moxibustion on zu san li.

On the sixth day the stone went out.

We can come to the conclusion that

1. Acupuncture is an efficient organ-friendly approach to the treatment of such common kidney problems as cysts and stones.
2. The complex therapy including Sujok, classic and auricular acupuncture, moxibustion and Yamomoto scalp acupuncture can help to remove a renal cyst. Its key objectives are to expel Cold and to clear Dampness.
3. Due to their analgesic effect, the TCM methods can quickly relieve pain and promote the passage of a stone while a renal colic.
4. Using acupuncture is safe. We didn't find out any acupuncture contraindications.
5. The TCM helps to improve the patient's general well-being. It can contribute to the treatment and prevention of other diseases caused by kidney problems.

Fear attacks kidneys. Enrich yin, fortify the spleen, boost qi, course wind, dissipate heat, clear heat and cool the blood.

- disperse,
- clear drain
- expel
- dry damper.

In one Tibetan treatise kidneys are called the athletes that support the back because they ensure

An excess of Cold slows down metabolic processes in kidneys, disturbs venous and lymphatic outflow which can lead to stone formations and cysts.

Die Original Kisel-10 Kombination:

Bewahren Sie Ihre Gesundheit

bis ins hohe Alter



Mehr Lebensqualität bis ins hohe Alter – die wissenschaftlich dokumentierte Rezeptur, die in der Kisel-10 Herz-Studie verwendet wurde, gibt Senioren mehr Lebensqualität.

Selen und Zink Dragees wurden von Pharma Nord entwickelt und enthalten die patentierte Selenhefe (SelenoPrecise®). Selen unterstützt das Immunsystem und trägt dazu bei die Zellen vor oxidativem Stress zu schützen.

Q10 Bio-Qinon Gold – besteht aus Weichgelatinekapseln mit 100 mg Coenzym Q10 in Form von aktivem Ubiquinon, gelöst in Pflanzenöl. Die Kapseln enthalten Vitamin C, das zu einem normalen Energiestoffwechsel beiträgt.

Das Produkt ist schon seit mehreren Jahrzehnten eines der meistverkauften Q10 Markenprodukte der Welt. Es zeichnet sich durch eine hohe, wissenschaftlich dokumentierte Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit aus und wurde in mehr als 100 wissenschaftlichen Studien verwendet.



PZN 00787833	Q10 Bio-Qinon® Gold	100 mg	60 Kps.
PZN 01541525	Q10 Bio-Qinon® Gold	100 mg	30 Kps.
PZN 00449378	SelenoPrecise®	100 µg	60 Drg.
PZN 00449384	SelenoPrecise®	100 µg	150 Drg.
PZN 10074382	Selen+Zink*		90 Drg.
PZN 10074399	Selen+Zink*		180 Drg.
*100 µg SelenoPrecise®, 15 mg Zink, + Vitamin A, B6, C, E			

Qualitätsprodukte von
Pharma Nord

...die mit dem goldenen Mörser
Kostenlose Hotline: 0800-1122525. www.pharmanord.de



Noventalis

Institut für systemische
BioKorrektur

Die individuelle systemische BioKorrektur

Eine begleitende Behandlung des metabolischen Syndroms speziell des Diabetes mellitus Typ II durch moderate körperliche Belastung unter erhöhter Sauerstoffkonzentration in der Umgebungsluft.



Anwendungsgebiete der BioKorrektur sind

- Metabolisches Syndrom
 - Diabetes Typ II
 - Adipositas (besonders abdominelle Fettleibigkeit)
 - Fettstoffwechselstörung
 - Bluthochdruck

außerdem bei

- Tinnitus
- chronische Lungenkrankheiten
- chronische Herzkrankheiten
- Verschlechterung der Leistungsfähigkeiten
- Depression, Schlafstörungen



HEALTH CARE

Fragen Sie uns! Besuchen Sie uns!

ICP HealthCare GmbH
Robert-Rössle-Strasse 10,
Haus D79
D-13125 Berlin

Ansprechpartner: Frau Sabine Buchwitz
Tel.: +49 (0)30-94893174
Fax.: +49(0)30-94893167
E-Mail: s.buchwitz@icp-healthcare.de



HEALTH CARE

Innovative Forschung aus Berlin-Buch

Die ICP HealthCare GmbH entwickelt Diätetische Lebensmittel der Serie

nanovit®

für besondere medizinische Zwecke.

Die besonderen medizinischen Zwecke bestehen in der adjuvanten Behandlung von:

- Metabolischem Syndrom, speziell Diabetes mellitus Typ II
 - Erhöhter Infektanfälligkeit
- Schuppenflechte und Neurodermitis
 - Vitalitätsverlust im Alter
- Alters- und krankheitsbedingter Muskelschwund



Pharmazentral-
nummer 10525844

Für die fünf links abgebildeten Produkte werden die erstaunlichen enzymartigen Eigenschaften des pulverisierten Naturstoffs Zeoaktiv genutzt.

Zeoaktiv kann:

- Krankheitserreger so zerlegen, dass sie vom Immunsystem des Körpers besser abgewehrt werden,
- den Stoffwechsel von Diabetikern entlasten, indem es Glukose in Fruktose umwandelt,
- freie Radikale entschärfen und Schadstoffe aus dem Körper ausleiten,
- und darüber hinaus noch einiges mehr.

Fragen Sie uns! Besuchen Sie uns!

ICP HealthCare GmbH
Robert-Rössle-Strasse 10,
Haus D79
D-13125 Berlin

Ansprechpartner: Frau Sabine Buchwitz
Tel.: +49 (0)30-94893174
Fax.: +49 (0)30-94893167
E-Mail: s.buchwitz@icp-healthcare.de

Infektmonitor

Die Zukunft der Infektionsdiagnostik

Schnelle und sichere Erkennung von bakteriellem Wachstum oder bakteriellem Befall, etwa mit Tuberkulose o. Krankenhauskeimen



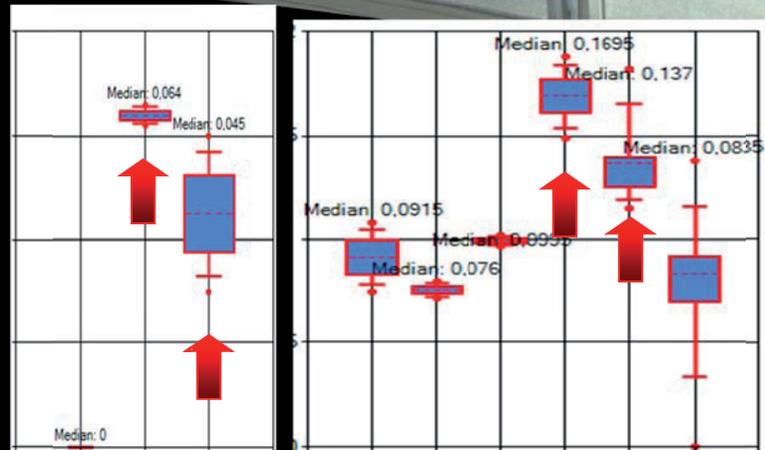
Bereits validiert für:
Erkennung von

- Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP)

und

- MRSA versus MSSA

im Vergleich zu ubiquitären Bakterien wie E. Coli, Enterobacter, Klebsiella



Funktionsprinzip

Erkennung spezifischer Cluster von Volatilen Biomarkern (VOC) im Headspace von Bakterienkulturen bzw. schon in der Ausatemluft oder Haedspace über biologischen Proben wie Nasenlavage, Sputum etc. (immer im aktuellen Vergleich mit bekannten Gruppen mit den gesuchten Merkmalen)

Erkennung von ungewöhnlichen Substanzen in der Umgebung beim Vergleich mit vorhandenen Kontrollmessungen (Raumluftüberwachung)

Die selbstlernende Software ermöglicht die ständige Erweiterung der Fragestellungen und des Einsatzgebietes.

System bestehend aus:

In-Vitro.Diagnostikum (CE; Medizinprodukt Klasse I)

Preis

Anfragen an:

GC-IMS (Ionenbeweglichkeitsspektrometer) Auswertesoftware für Datenanalyse

Bedieneroberfläche für externen PC oder Praxisnetz
Datenbankfunktion für Originaldaten
Optionale Anbindung an Spirometer
Speziell angepasste Verbrauchsmaterialien

ab 48.000,00 Euro je nach Ausstattung
Finanzierung, Leasing oder Miete ist möglich
Abrechnung über Verbrauchsmaterialien

Graupner Medical Solutions GmbH
An der Morgensonne 2
09468 Geyer
Tel: +49 373 46 69 93 20
rolf.graupner@graupner-medizin.de