

Ruhr-Universität Bochum  
Prof. Dr. med. Ole Goertz  
Dienstort: Martin-Luther-Krankenhaus Berlin  
Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Handchirurgie

Untersuchung der Mikropermutationsveränderungen an der ipsi- und kontralateralen  
oberen Extremität nach Remote Ischemic Conditioning bei axillärer  
Plexusanästhesie

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Talia Maria Bosselmann  
aus Bonn  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Ralf Gold  
Referent: Prof. Dr. med. Ole Goertz  
Korreferent: Prof. Dr. med. Björn Behr

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2020

**Abstract:**

Bosselmann  
Talia Maria

Untersuchung der Mikroperfluationsveränderungen an der ipsi- und kontralateralen oberen Extremität nach Remote Ischemic Conditioning bei axillärer Plexusanästhesie

**Einleitung:** Als Remote Ischemic Conditioning (RIC) wird die Protektion multipler Gewebearten bezeichnet, die durch kurze nicht schädliche Ischämien an einem entfernten Organ oder einer Extremität erzeugt werden kann. Der protektive Effekt bezüglich des Ischämie-Reperfusionsschadens (IR) sowie eine Verbesserung der Mikrozirkulation wurden bereits in der Literatur beschrieben. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch nach wie vor nur unvollständig verstanden. Insbesondere die Rolle der neuronalen Effekt-Auslösung und Weiterleitung bei RIC wurde bisher kaum beleuchtet. In dieser Arbeit wurde daher untersucht, wie sich die Mikroperfluationsänderungen nach RIC durch die Anlage einer axillären Plexusanästhesie beeinflussen lassen.

**Methode:** 45 gesunde Patienten, die eine elektive handchirurgische Operation in axillärer Plexusanästhesie (PA) erhielten, wurden in 3 Gruppen randomisiert. Alle Patienten erhielten ein RIC- Protokoll bestehend aus je 3 Zyklen von 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion. Zur Erzeugung der Ischämie wurde ein Tourniquet am Arm angelegt. Die Mikroperfluationsänderungen wurden durch Laserdoppler und Weißlichtspektroskopie in zwei Messtiefen an der Hand gemessen. Bestimmt wurden die Parameter Blutfluss (BF), postkapilläre Gewebesauerstoffsättigung (StO<sup>2</sup>) und relative Hämoglobinmenge (rHB). Gruppe A erhielt RIC nach Anlage der PA am anästhesierten Arm. Die Mikroperfluationsmessung erfolgte kontralateral. Gruppe B erhielt RIC am kontralateralen Arm, während die Messung am anästhesierten Arm erfolgte. Die Kontrollgruppe C erhielt RIC vor Anlage der PA und die Messung erfolgte kontralateral. Die statistische Auswertung wurde mit der Konfidenzintervallmethode und durch T-Tests erbracht. Ein P-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

**Ergebnis:** Gruppe A und C zeigten signifikante Erhöhungen des BF zur Baseline (BL) nach RIC. In Gruppe C waren diese Änderungen im Vergleich zu denen der Gruppe A in der kutanen Messung (kM) signifikant erhöht (10 min: A: 0,97; KI: 0,864 – 1,076; vs. C: 1,75; KI: 1,139 – 2,361; p<0,05). Die StO<sup>2</sup> war gegen Ende der Messung in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe C (35 min: A: 72,76 % +/- 8,87 vs. C: 63,80 % +/- 6,68; p=0,004). Bezüglich der rHB zeigte sich ein deutlicher Anstieg durch RIC in der Skelettmuskulatur bei beiden Gruppen. In Gruppe A konnten hier jedoch höhere Anstiege zur BL gemessen werden als bei Gruppe C (35 min: A: 1,16; KI: 1,034 – 1,287 p vs. BL <0,05 vs. C: 1,08; KI: 1,002 – 1,150; p vs. BL <0,05; p A vs. C n.s.). Gruppe B zeigte durch PA einen signifikanten Anstieg des BF und anschließend stabile Werte in der muskuloskelettalen Messung (mM) während des RIC. StO<sup>2</sup> stieg nur in der muskuloskelettalen Messung nach PA signifikant an (45 min: 1,16; KI: 1,079 – 1,250; p<0,05). Durch das RIC war in beiden Messtiefen nach PA keine signifikante Änderung der StO<sup>2</sup> zu messen. rHB stieg durch PA in beiden Messtiefen signifikant an. In der muskuloskelettalen Messung jedoch signifikant stärker als in der kutanen (45 min kM: 1,08; KI: 1,023 – 1,135 vs. mM: 1,41; KI: 1,223 – 1,602; p kM vs. mM <0,05). Durch RIC kam es zu einem signifikanten Abfall der rHB bei Gruppe B in der kutanen Messung (20 min: 0,97; KI: 0,944 – 0,995; p<0,05) und zu einem weiteren Anstieg in der muskuloskelettalen Messung (20 min: 1,16; KI: 1,002 – 1,315; p<0,05).

**Diskussion:** Auch nach axillärer Plexusanästhesie kann durch RIC eine Mikrozirkulationsverbesserung erzielt werden. Der folgende Anstieg des Blutflusses zeigt jedoch eine verzögerte und weniger stark ausgeprägte Dynamik. Des Weiteren fällt die verbesserte Sauerstoffextraktion und die damit einhergehende geringere postkapilläre Sauerstoffsättigung nach RIC nach PA signifikant geringer aus. Daher scheint die neuronale Detektion des Stimulus sowie die Rolle der Weiterleitung über afferente Nervenfasern eine untergeordnete Rolle bei der Mikrozirkulationsverbesserung durch RIC zu spielen. Eine potenzierende oder modulierende Wirkung des neuronalen Vermittlungsweges auf die Ausprägung des RIC-Effektes ist jedoch wahrscheinlich. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik sind erforderlich, um RIC im klinischen Alltag effizient einsetzen und die Gefahr vor Schäden durch Gewebeischämien verringern zu können.

Für meine wunderbaren Eltern, Dr. Sigrun Gorissen-Bosselmann und  
Dr. Frank Bosselmann, die mich jederzeit liebevoll unterstützen und  
beraten.

# INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	8
1.1.	ÜBERBLICK	8
1.2.	SYSTEMATIK UND GESCHICHTE DER LAPPENPLASTIKEN	9
1.3.	INZIDENZ DER VOLLSTÄNDIGEN UND PARTIELLEN LAPPENNEKROSEN	12
1.4.	PATHOPHYSIOLOGIE DES ISCHÄMIE-REPERFUSIONSSCHADENS	13
1.5.	REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING	15
1.5.1.	ÜBERBLICK UND APPLIKATIONSFORMEN	15
1.5.2.	GESCHICHTE DES RIC	17
1.5.3.	EXPERIMENTELLE FORSCHUNG ZU RIPC ZUR LAPPENPROTEKTION	18
1.5.4.	KLINISCHE FORSCHUNG	19
1.5.5.	ZUGRUNDE LIEGENDEN MECHANISMEN	21
1.5.6.	VORSTUDIEN	24
2.	ZIELSETZUNG	28
3.	METHODEN	29
3.1.	PATIENTEN	29
3.2.	MIKROZIRKULATIONSMESSUNG	30
3.3.	DATENERHEBUNG	33
3.3.1.	BASELINEMESSUNG	35
3.3.2.	MIKROZIRKULATIONSMESSUNG BEI BEGINN DER PLEXUSANÄSTHESIE	35
3.3.3.	SONDEN UMKLEBEN	36
3.3.4.	MIKROZIRKULATIONSMESSUNG WÄHREND RIC	37
3.4.	AUSWERTUNG	41
4.	ERGEBNISSE	43
4.1.	RIC-MESSUNG GRUPPE A UND C	44
3.1.1.	BLUTFLUSS KUTAN	45
3.1.2.	BLUTFLUSS MUSKULOSKELETTAL	47
3.1.3.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN	49
3.1.4.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG MUSKULOSKELETTAL	51
3.1.5.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN	53
3.1.6.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE MUSKULOSKELETTAL	55
4.2.	RIC- UND PLEXUSMESSUNG DER GRUPPE B	57
4.2.1.	BLUTFLUSS KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B	57
4.2.2.	BLUTFLUSS KUTAN DER GRUPPEN B UND C	59
4.2.3.	BLUTFLUSS MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C	61
4.2.4.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B	63
4.2.5.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN DER GRUPPEN B UND C	65
4.2.6.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C	67

4.2.7.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B	69
4.2.8.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN DER GRUPPEN B UND C	71
4.2.9.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C	73
4.3.	<i>RAUCHVERHALTEN</i>	75
3.3.1.	BLUTFLUSS	76
3.3.2.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG	79
3.3.3.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE	82
4.4.	<i>ALTER</i>	85
4.4.1.	BLUTFLUSS	86
4.4.2.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG	89
4.4.3.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE	92
4.5.	<i>GESCHLECHT</i>	95
4.5.1.	BLUTFLUSS	96
4.5.2.	GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG	99
4.5.3.	RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE	102
5.	<i>DISKUSSION</i>	105
5.1.	<i>PATIENTEN</i>	107
5.2.	<i>METHODIK</i>	108
5.3.	<i>INTERPRETATION DER PARAMETER</i>	110
5.4.	<i>KREISLAUFPARAMETER</i>	112
5.5.	<i>MIKROZIRKULATIONSMESSUNG</i>	114
5.6.	<i>EINFLUSSFAKTOREN</i>	122
5.6.1.	RAUCHVERHALTEN	124
5.6.2.	ALTER	127
5.6.3.	GESCHLECHT	129
5.7.	<i>MIKROZIRKULATIONSÄNDERUNGEN DURCH DIE PLEXUSANÄSTHESIE</i>	131
5.8.	<i>EINSCHRÄNKUNGEN</i>	132
5.9.	<i>AUSBLICK</i>	134
6.	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>	137
7.	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	139

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ä	Ältere Patienten (>35 Jahre)
ALT	(eng.) antero-lateral thigh flap – anterolateraler Oberschenkelappen
AU	(eng.) arbitrary Units – arbiträre Einheiten
BF	Blutfluss
BL	(eng.) baseline - Grundlinie
BMI	Body Mass Index
CIN	(eng.) contrast induced nephropathy - kontrastmittelinduzierte Nephropathie
CRPS	(eng.) chronic regional pain syndrome – chronisches regionales Schmerzsyndrom
D3	Digitus 3 - Mittelfinger
DIG	„Deep-inspiratory-gasp“ Manöver
et al.	(lat.) et alii/aliae/alia – und andere
F	Frauen
IC	Ischemic Conditioning
IP	Ischemic Preconditioning
IR	Ischämie-Reperfusionsschaden
J	Jüngere Patienten (<= 35 Jahre)
KI	Konfidenzintervall
kM	Kutane Messung
M	Männer
mM	Muskuloskelettale Messung
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
NR	Nichtraucher
O <sup>2</sup> C	Oxygen to see (LEA Gießen)
P	P-Wert
PA	Axilläre Plexusanästhesie
R	Raucher
rHB	Relative Hämoglobinmenge
RIC	Remote Ischemic Conditioning
RIPC	Remote Ischemic Preconditioning
RIperC	Remote Ischemic Perconditioning
RIposC	Remote Ischemic Postconditioning
RR	Nach Riva Rocci ermittelter Blutdruck
SD	Standartabweichung
SO <sup>2</sup>	Arterielle Sauerstoffsättigung
StO <sup>2</sup>	postkapilläre Gewebesauerstoffsättigung
T	(eng.) time - Zeit
v. Chr.	Vor Christi Geburt
z.B.	Zum Beispiel

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Perfusionssystematik des „Random-pattern-flap“ (A) und des „Axial-pattern-flap“ (B).....	10
Abbildung 2: Die durch RIC ausgelösten Effekte. ....	15
Abbildung 3: Unterschiedliche Konzepte der ischämischen Konditionierung. ....	16
Abbildung 4: Hypothese der dominanten Rolle der nervalen Vermittlung der Mikrozirkulationsveränderungen durch RIC. ....	26
Abbildung 5: Hypothese der Abschwächung der Mikrozirkulationsveränderungen durch RIC nach Anästhesie des Stimulusorgans. ....	27
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Mikrozirkulationsmessung durch Laserdoppler und Weißlichtspektroskopie (©LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen) [123]. ....	31
Abbildung 7: Schema der Messung in verschiedenen Messtiefen (©LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen) [123]. ....	32
Abbildung 8: Monitor des O2C-Gerätes. ....	33
Abbildung 9: Position der Messsonden.....	34
Abbildung 10: „Deep inspiratory gasp“-Manöver positiv (Sympathikus aktiv)36	
Abbildung 11: „Deep inspiratory gasp“-Manöver negativ (Sympathikus blockiert) .....	36
Abbildung 12: Versuchsaufbau Gruppe A.....	38
Abbildung 13: Versuchsaufbau Gruppe B.....	39
Abbildung 14: Versuchsaufbau Gruppe C.....	40
Abbildung 15: Verlauf des kutanen Blutflusses .....	45
Abbildung 16: Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses .....	47
Abbildung 17: Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung .....	49
Abbildung 18: Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. 51	
Abbildung 19: Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge .....	53
Abbildung 20: Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge 55	
Abbildung 21: Verlauf des Blutflusses von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC. ....	57
Abbildung 22: Verlauf des kutanen Blutflusses während RIC. ....	59
Abbildung 23: Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses während RIC. ...	61
Abbildung 24: Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC. ....	63
Abbildung 25: Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung während RIC. ....	65

Abbildung 26: Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung während RIC.....	67
Abbildung 27: Verlauf der relativen Hämoglobinmenge von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC. ....	69
Abbildung 28: Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge während RIC. ....	71
Abbildung 29: Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge während RIC.....	73
Abbildung 30: Verlauf des kutanen Blutflusses.....	76
Abbildung 31: Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses. ....	77
Abbildung 32: Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung. ....	79
Abbildung 33: Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. ....	80
Abbildung 34: Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge. ....	82
Abbildung 35: Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge.....	83
Abbildung 36: Verlauf des kutanen Blutflusses.....	86
Abbildung 37: Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses. ....	87
Abbildung 38: Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung. ....	89
Abbildung 39: Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. ....	90
Abbildung 40: Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge. ....	92
Abbildung 41: Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge.....	93
Abbildung 42: Verlauf des kutanen Blutflusses.....	96
Abbildung 43: Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses. ....	97
Abbildung 44: Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung. ....	99
Abbildung 45: Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. ....	100
Abbildung 46: Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge. ....	102
Abbildung 47: Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge. ....	103
Abbildung 48: Hypothese der Abschwächung der Mikroziirkulationsveränderung durch Anästhesie der stimulierten Extremität.....	114
Abbildung 49: Unterschiedliche Konzepte der ischämischen Konditionierung. ....	121

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
Tabelle 2: Deskriptive Daten der drei Gruppen. ....	30
Tabelle 3: Vorbereitung.....	35
Tabelle 4: RIC-Messung .....	37
Tabelle 5: Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses .....	45
Tabelle 6: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses ....	47
Tabelle 7: Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung .....	49
Tabelle 8: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung .....	51
Tabelle 9: Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge .....	53
Tabelle 10: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	55
Tabelle 11: Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung des Blutflusses der Gruppe B. ....	57
Tabelle 12: Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses .....	59
Tabelle 13: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses ..	61
Tabelle 14: Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppe B. ....	63
Tabelle 15: Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppen B und C. ....	65
Tabelle 16: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppen B und C. ....	67
Tabelle 17: Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppe B. ....	69
Tabelle 18: Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppen B und C. ....	71
Tabelle 19: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppen B und C. ....	73
Tabelle 20: Verteilung des Rauchverhaltens in den Gruppen A und C. ....	75
Tabelle 21: Demographie in Bezug auf das Rauchverhalten .....	75
Tabelle 22: Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses. ....	76
Tabelle 23: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses. .	77
Tabelle 24: Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung. ....	79
Tabelle 25: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung. ....	80

Tabelle 26: Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	82
Tabelle 27: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	83
Tabelle 28: Verteilung des Alters in Gruppe A und C.....	85
Tabelle 29: Demographie in Bezug auf das Alter.....	85
Tabelle 30: Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses.....	86
Tabelle 31: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses. .	87
Tabelle 32: Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung .....	89
Tabelle 33: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung. ....	90
Tabelle 34: Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	92
Tabelle 35: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	93
Tabelle 36: Verteilung des Geschlechts in den Gruppen A und C. ....	95
Tabelle 37: Demographie in Bezug auf das Geschlecht .....	95
Tabelle 38: Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses.....	96
Tabelle 39: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses. .	97
Tabelle 40: Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung. ....	99
Tabelle 41: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung. ....	100
Tabelle 42: Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	102
Tabelle 43: Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.....	103
Tabelle 44: Vergleich der Demographie.....	108

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. ÜBERBLICK

Gewebeschäden durch Hypoxie sind eine häufige Pathologie in der klinischen Medizin. Bekannte Beispiele sind der Myokardinfarkt und der Apoplex [1, 2]. Hierbei kommt es durch den teilweisen oder vollständigen Verschluss von Gefäßen zu einer Minderperfusion von Gewebe und nachfolgend zu Nekrosen und Funktionsverlust [3]. Nicht nur das unmittelbare Ereignis der Ischämie, sondern auch die Mechanismen, die bei einer Revaskularisation (z.B.: durch medikamentöse Thrombolyse, perkutane Thrombektomie oder Herzkatheterisierung) in Gang gesetzt werden sind für weitere Gewebeschäden verantwortlich [4]. Diese Mechanismen werden unter dem Begriff Ischämie-Reperfusionsschaden (IR) zusammengefasst [5].

In der alternden Gesellschaft werden Erkrankungen, die durch vorübergehende oder chronische Minderperfusion bedingt sind an Häufigkeit zunehmen [1]. Die Erforschung möglicher Präventions- oder Therapieoptionen wird daher an Wichtigkeit zunehmen.

In der rekonstruktiven Chirurgie sind durch Ischämie bedingte Gewebeschäden seit der Verwendung von freien und lokalen Lappenplastiken ein zentrales Problem und die Studienlage zur Verbesserung dieser Problematik ist weitreichend [6, 7]. Trotz erheblicher Verbesserungen in den operativen Techniken und im Verständnis der zugrundeliegenden Perfusion kommt es weiterhin in bis zu 36% der Fällen zu vollständigen oder teilweisen Transplantatverlusten [8-17]. Insbesondere der Ischämie-Reperfusionsschaden führt hier zu relevanten Morbiditätserhöhungen [6].

Es hat sich gezeigt, dass durch gezielte, kurze und unschädliche Ischämien an einer Extremität ein protektiver Effekt gegen den IR-abhängigen Gewebeschaden auf unterschiedliche vom Ischämieort entfernte Gewebearten erzeugt werden kann [18-24]. Dieses Auslösen von Ischämien wird als Remote Ischemic Conditioning (RIC) bezeichnet. RIC kann mit einem Tourniquet erzeugt werden und besticht daher durch seine einfache klinische Handhabung und seine Kosteneffizienz [22].

Der Effekt wird über verschiedene, teils noch unbekannte Wege übertragen [19, 20, 25-30]. Ziel dieser Arbeit war es, die dem RIC zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen und insbesondere die Übertragungswege und die klinischen Effekte zu untersuchen.

## **1.2. SYSTEMATIK UND GESCHICHTE DER LAPPENPLASTIKEN**

Eine Lappenplastik ist ein Gewebeblock, der abhängig von seiner Durchblutungssystematik unterschiedlich mobilisiert werden kann. Er kann aus verschiedenen Gewebearten, wie Muskulatur, Faszie, Fett oder Lymphknoten bestehen [31].

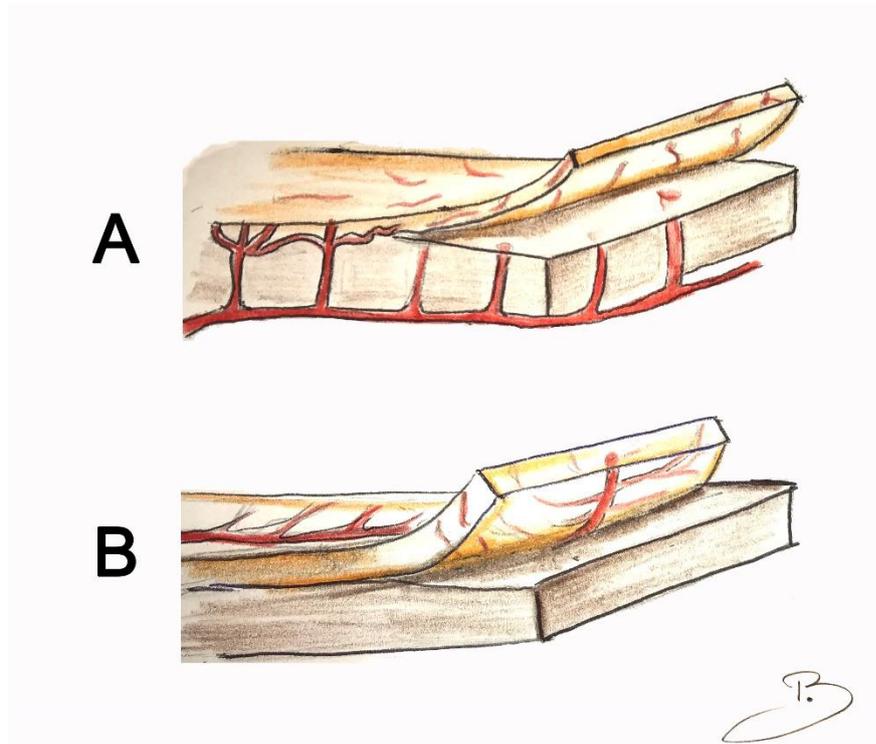
Anhand der Perfusion kann zwischen lokalen und freien Lappenplastiken unterschieden werden [31, 32]. Bei lokalen Lappenplastiken bleibt ein Teil der ursprünglichen Perfusion erhalten, wohingegen bei freien Lappenplastiken eine Transplantation der Lappenplastik und Anastomosierung der Blutgefäße an einer anderen Körperstelle erfolgt.

Bereits im Jahre 800 v.Chr. beschrieb der indische Chirurg Sushruta, die ersten lokalen Lappenplastiken. Zu dieser Zeit war das Verstümmeln von Menschen durch Abtrennen von Ohren oder Nasen eine gängige Strafmaßnahme [33]. Um dieses Stigma zu beheben, gab es einen erhöhten Wunsch nach Rekonstruktionen der verstümmelten Gesichtsteile. Sushruta verwendete zur Rekonstruktion der Nase Gewebe von der Wange.

Diese Technik wurde 1973 auch von McGregor et al. beschrieben und wird als Random pattern flap bezeichnet [34, 35]. Die Perfusion wird hierbei durch den dermalen und subdermalen Gefäßplexus gewährleistet, der sich netzartig auf der gesamten Körperoberfläche befindet (siehe Abbildung 1). Beim Umschneiden eines Random pattern flap wird das Gewebe weiterhin ungeordnet von der Stielseite des Lappens her versorgt. Die Maße dieser Lappenplastiken sind limitiert und sollten zur Sicherung einer suffizienten Perfusion in der Regel ein Länge- zu Stielbreite-Verhältnis von 1:2 nicht überschreiten. Die Wahl des Verfahrens hängt im Wesentlichen von der Größe und Lokalisation des Defektes ab. Der Hebedefekt wird bei dieser Art von

Lappen in der Regel durch eine primäre Naht oder durch ein Hauttransplantat verschlossen [34].

Sushrutas Technik wurde darüber hinaus durch seine Nachfolger zum ersten Schwenklappen von der Stirn mit einer definierten Gefäßversorgung durch die



**Abbildung 1:** Perfusionssystematik des „Random-pattern-flap“ (A) und des „Axial-pattern-flap“ (B).

Arteria und Vena supratrochlearis weiterentwickelt. Durch die axial verlaufende Gefäßversorgung bestand eine wesentlich sicherere Perfusion des gesamten Gewebeblockes [35, 36]. Die Kenntnis über die axiale Gefäßversorgung, ermöglichte es, größere Lappen mit einem größeren Länge-zu-Stielbreite-Verhältnis zu wählen. Typische Beispiele sind der Deltopektorallappen oder der Leistenlappen, die lange zu den „Workhorse Flaps“ in der Rekonstruktion zählten und auch heute noch eingesetzt werden [37, 38].

Ein weiterer Pionier der Lappenplastiken war der italienische Chirurg Gustavo Branca. Um 1400 entwickelte Branca eine Alternative zur „indischen Nasenplastik“, bei der ein gestielter Fernlappen aus der Haut des Oberarms zur Nasenrekonstruktion verwendet wurde [36]. Er nutzte das Delay-

Phänomen, das eine zunehmende Autonomisierung einer Lappenplastik durch ein zweizeitiges Vorgehen bezeichnet [39]. Das Areal, das durch einen Gefäßplexus versorgt werden kann wird dadurch größer und die Perfusion des Transplantats sicherer. Publiziert wurde diese Technik allerdings erst im Jahre 1597 von Gaspare Tagliacozzi [40].

Trotz Nutzung des Delay-Phänomens und Verbesserung der chirurgischen Technik stellten die Gewebedefekte weiterhin hohe Anforderungen an die Rekonstruktion, die mit lokalen Lappen nicht oder nur mit erheblichen funktionellen und ästhetischen Einbußen zu erfüllen waren. Der Bedarf für neue Alternativen war daher groß. Die ersten Berichte über freie Gewebetransfers stammen aus den 1960er Jahren. Julius Jacobsen und Ernesto Suarez verwendeten ein umfunktioniertes Mikroskop um mikrochirurgische Gefäßanastomosen an Kaninchen und Hunden durchzuführen [41]. Es folgte in Japan im Jahre 1965 die erste erfolgreiche Replantation eines vollständig abgetrennten Daumens mit Hilfe von Gefäßanastomosen [42]. G. Ian Taylor beschrieb 1973 eine freie Lappenplastik als eine Alternative zur bis dahin genutzten „Crossleg-Technik“ zur Rekonstruktion eines Defekts am Unterschenkel [43, 44]. Durch die Erfindung von freien Lappenplastiken konnte sich die moderne rekonstruktive Chirurgie entwickeln. In den 1960er und 1970er Jahren etablierten sich freie Lappenplastiken weiter in der Rekonstruktion nach Traumata, Tumorexzisionen oder auch bei kongenitalen Fehlbildungen [33].

Neuere Untersuchungen führten zu einem besseren Verständnis der Perfusion der oberen Körperschichten [45]. In Leichenstudien konnte so die gesamte Körperoberfläche in Perforasome eingeteilt werden [43, 45, 46]. Ein Perforasom wird dabei durch ein bestimmtes Perforatorgefäß versorgt, welches wiederum aus einem tiefer liegenden größeren Gefäß entspringt. Hierbei perforiert das Perforatorgefäß unterschiedliche Strukturen. Nakajima et al. beschrieben 1986 sechs unterschiedliche Typen von Perforatoren der tiefen Faszie [47].

Basierend auf einem Perforatorgefäß kann so eine Perforatorlappenplastik gehoben werden. Perforatorlappen können sowohl lokal als auch als freier

Lappen verwendet werden [48]. Die Etablierung der Perforatorlappenplastiken eröffnete eine große Variation an Rekonstruktionsmöglichkeiten und ist heute neben Muskellappenplastiken eines der am häufigsten verwendeten Therapiekonzepte in der rekonstruktiven Chirurgie [48, 49].

### **1.3. INZIDENZ DER VOLLSTÄNDIGEN UND PARTIELLEN LAPPENNEKROSEN**

Durch die Fortschritte in der rekonstruktiven Chirurgie entstanden auch neue Schwierigkeiten. Um einen Lappen an eine andere Körperstelle zu transplantieren muss das Gewebestück von seiner ursprünglichen Gefäßversorgung getrennt und an der Empfängerstelle wieder angeschlossen werden. Anfangs erfolgt die gesamte Versorgung des Transplantats über die neugeschaffene Gefäßanastomose. Diese Situation ist für das Transplantat kritisch und kann zu einer Perfusionsproblematik und nachfolgend zu partiellen oder totalen Lappenverlusten führen. Die Angaben über teilweise oder vollständige Lappenverluste variieren in der Literatur von 2,4 bis 36% [8-17] und sind abhängig vom transplantierten Gewebe, dem Patienten und der Erfahrung des Operateurs.

Für auftretende Perfusionsprobleme gibt es unterschiedliche Ursachen. Eine Okklusion des arteriellen Zuflusses durch eine undurchlässige Anastomose oder Thrombosierung des Gefäßes, führt zu einer unmittelbaren Hypoxie. Hierdurch kommt es zur Zellschädigung und zum Absterben von Gewebe. Nur eine zeitnahe operative Revision der Anastomose und Thrombektomie kann ein Absterben der Lappenplastik verhindern. Die häufigeren Komplikationen sind venöse Abflussprobleme [13]. Hier funktioniert zwar der Einfluss durch die anastomosierte Arterie, es kommt allerdings zu einem venösen Stau, beispielsweise durch Thromben, erhöhtem Gewebedruck, Hämatome oder insuffizienten Venenanastomosen. In den meisten Fällen sind jedoch technische Fehler für Gefäßokklusionen verantwortlich [50].

Weitere mögliche Gründe für eine Perfusionsproblematik können Vasospasmen der Stielgefäße sein. Obwohl diese meistens reversibel sind, können Vasospasmen insbesondere bei Verwendung von Lappen mit

kaliberschwachen Stielgefäßen zu Nekrosen und teilweisen oder vollständigen Lappenverlusten führen. Ein optimales postoperatives Monitoring der Lappenperfusion ist daher essentiell zur frühzeitigen Diagnose und Therapie einer Perfusionsproblematik [51, 52].

Durch die stetige Verbesserungen der OP-Techniken, der verwendeten Instrumente und technischen Geräte sowie der wachsenden Erfahrung der Operateure, konnte die Rate der vollständigen Transplantatverluste gesenkt werden [17, 53, 54]. Neben vollständigem Lappenverlust kommt es jedoch weiterhin zu Teilnekrosen. Insbesondere die distalen Lappenspitzen sind davon betroffen, da sie die vaskuläre Endstrombahn der Lappenplastik darstellen [55].

Auch Lappenteilnekrosen führen oftmals zu weiteren Operationen mit zusätzlicher Belastung des Patienten, Verlängerung der Behandlungsdauer und Kostenzunahme für das Gesundheitssystem [9].

#### **1.4. PATHOPHYSIOLOGIE DES ISCHÄMIE- REPERFUSIONSSCHADENS**

Nach dem Absetzen des freien Transplantates von seinem ursprünglichen versorgenden Gefäßstiel kommt es zu einer zeitlich begrenzten Ischämie, bevor das Transplantat am Empfängerort revaskularisiert ist. Während der Ischämie entstehen freie Radikale sowie andere Botenstoffe, die bei anaeroben Stoffwechselprozessen anfallen. Diese lösen nach Reperfusion den sogenannten Ischämie-Reperfusionsschaden aus und führen zu einer Entstehung oder Ausbreitung von Nekrose im Gewebe [56], [57].

Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nur teilweise bekannt. Als gesichert gilt, dass zum einen ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid (NO) besteht. Zum anderen führt eine Aktivierung von Mediatoren, wie zum Beispiel Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Plättchenaktivierender Faktor (PAF) und Hypoxie-induzierter Faktor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) zu einer Entzündungsreaktion, die bei der Vermittlung der nachfolgenden Effekte eine entscheidende Rolle spielt [58]. Außerdem wird die Konzentration

der in der Wand der Endothelzellen lokalisierten Xanthinoxidase während der initialen Ischämie erhöht. Dieses Enzym bildet Superoxide und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), welche wiederum die Adhäsion von Leukozyten und anderen Faktoren an die Endothelzellen begünstigen. Gleichzeitig wird die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) gehemmt und so weniger NO bereitgestellt.

Unmittelbar nach der Reperfusion und dem damit einhergehenden Einströmen von Sauerstoff und Wasser kommt es daher zu einem Überwiegen der Sauerstoffradikalen gegenüber dem Stickstoffmonoxid.

Dies wiederum führt zur Aktivierung verschiedener Entzündungsmediatoren, die eine erhöhte Leukozyten-Endothel-Adhäsion herbeiführen. Resultierend kommt es zu einer Vasodilatation der Arteriolen, zu einer Leukozyten-assoziierten Kapillarblockierung sowie inflammatorischen Reaktionen mit Veränderungen der Zellpermeabilität. Hierdurch tritt Flüssigkeit ins Interstitium aus. Durch die konsekutive Schwellung des Endothels wird das Lumen der Kapillaren verkleinert und die Durchflussrate vermindert. Durch die Minderperfusion kommt es zur Hypoxie und schlussendlich zur Nekrose [5].

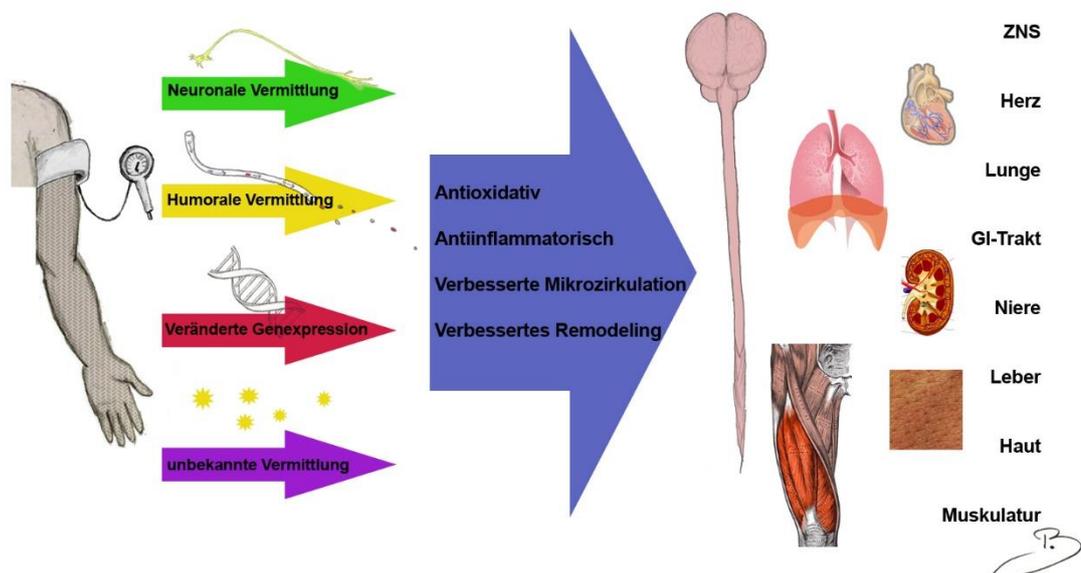
Der Ischämie-Reperfusionsschaden ist auch für einen relevanten Teil der Lappenspitzennekrosen verantwortlich [7, 58].

Neben der Verbesserung der chirurgischen Technik zur Reduktion der Ischämiezeit ist das RIC eine vielversprechende, einfach anzuwendende Methode, um dem Ischämie Reperfusionsschaden entgegenzuwirken.

## 1.5. REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING

### 1.5.1. ÜBERBLICK UND APPLIKATIONSFORMEN

Remote Ischemic Conditioning ist ein Verfahren, das Gewebe vor Schäden durch Ischämie und dem Ischämie-Reperfusionsschaden schützen kann und somit möglicherweise auch Komplikationen nach Lappenplastiken verringern kann [59]. Als Remote Ischemic Conditioning wird der systemische protektive Effekt einer kurzen, nicht schädlichen Ischämie eines Strombettes bezeichnet. Hierbei wird zum Beispiel durch das Anlegen und Aufpumpen eines Tourniquets an einer Extremität eine vorübergehende Ischämie erzeugt, welche über unterschiedliche, nur teilweise bekannte Mechanismen einen protektiven Effekt auf multiple Organsysteme am gesamten Körper hat. Dieser protektive Effekt scheint zum einen auf globalen Mikrozirkulationsverbesserungen zu beruhen [19, 20], aber auch antiinflammatorische [25] und antioxidative Effekte [26] sowie eine veränderte Genexpression werden in der Literatur diskutiert [25, 27-30].

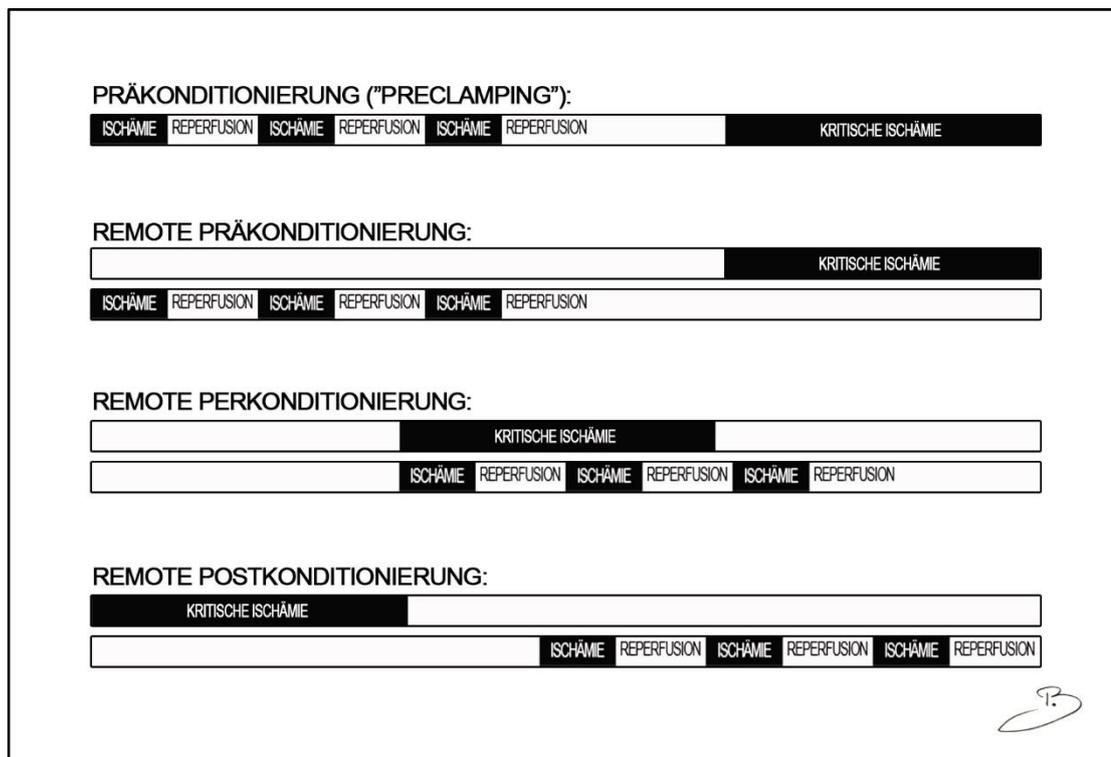


**Abbildung 2:** Die durch RIC ausgelösten Effekte.

RIC kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Bezug zur kritischen Ischämie appliziert werden (siehe Abbildung 3). Das, in der Literatur am häufigsten beschriebene Modell ist, das Konzept der Präkonditionierung. Hierbei wird das entsprechende RIC-Protokoll zeitlich vor der kritischen Ischämie appliziert. Die

Präkonditionierung wurde bereits als akutes Modell und als Langzeitmodell untersucht. Im akuten Modell folgt die kritische Ischämie unmittelbar auf das RIC [60, 61], während im Langzeitmodell erst nach 24 Stunden eine kritische Ischämie folgt [62]. Beide Konzepte konnten protektive Effekte zeigen. Loukogeorgakis et al. postulieren die Existenz eines Kurzzeit- und eines Langzeitfenster der RIC Wirkung. Zwischen diesen beiden Zeitfenstern wurde jedoch ein zeitliches Intervall beschrieben, in dem keine Reduktion des Ischämieschadens durch RIC bewirkt werden konnte [63].

Ein weiteres Modell ist das Konzept der Perkonditionierung [23]. Hierbei wird der RIC-Stimulus zeitgleich zu der kritischen Ischämie gesetzt. Bei dem Modell der Postkonditionierung [64, 65] folgt die Auslösung des RIC Stimulus nach erfolgter kritischer Ischämie (siehe Abbildung 3). In weiteren Untersuchungen konnte auch für die Per- und Postkonditionierung ein positiver Effekt zur Reduktion der Ischämiefolgen auf unterschiedliche Gewebearten gezeigt werden [23, 64, 65].



**Abbildung 3:** Unterschiedliche Konzepte der ischämischen Konditionierung.

### 1.5.2. GESCHICHTE DES RIC

Bereits 1986 entdeckten Murry et al. [66] an einem Hundemodell einen protektiven Effekt auf das nachfolgende Stromgebiet im Myokard, ausgelöst durch vorausgehende kurze Ischämiephasen (5 Minuten) der betreffenden Koronararterie. Die folgende 40-minütige Ischämie führte in der präkonditionierten Gruppe zu einer um 75% reduzierten Infarktgröße. Murry et al. bezeichneten dieses Phänomen ischämische Präkonditionierung (Ischemic preconditioning; IP). Dieselbe Forschungsgruppe fand 1990 heraus, dass in Myokardzellen durch Präkonditionierung und nachfolgender Ischämie der ATP-Verbrauch reduziert und die Akkumulation von Basen, Glucose-6-Phosphat (G-6-P) und Glucose-1-Phosphat (G-1-P) verringert wurde [67]. In einer anderen Studie wurde beobachtet, dass sich dieser protektive Effekt auch auf andere Stromgebiete im gleichen Organ (Myokard) auswirkt [68]. Es konnte so erstmals gezeigt werden, dass der Effekt der Präkonditionierung auch in anderen Stromgebieten als dem unmittelbar konditionierten ausgelöst wird.

Weitere Forschung zeigte, dass nicht nur andere vaskuläre Stromgebiete im selben Organ, sondern auch entfernt liegende Organe oder Extremitäten als Stimuliorgane eine Protektion gegen kritische Ischämien auslösen können. Die Konditionierung durch Setzen eines kurzen ischämischen Stimulus an einem anderen Organsystem wurde fortan als Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) bezeichnet. Als Stimulusorgan zur Auslösung eines protektiven Effekts wurden in tierexperimentellen Studien diverse Organsysteme untersucht. Bisher konnte eine in diesem Sinne potente RIPC-Wirkung durch Stimulussetzung sowohl an der Niere (durch Abklemmen einer Nierenarterie [69, 70]), als auch am GI-Trakt (z.B. durch Abklemmen einer Mesenterialarterie [69, 71, 72]), der Leber (z.B. durch Abklemmen der A. hepatica communis [73, 74]) und sogar am Gehirn (durch beidseitige Okklusion der A. carotis interna [75, 76]) gezeigt werden.

Birnbaum et al. zeigten 1997 den kardioprotektiven Effekt eines RIPC Protokolls mit Okklusion der Femoralarterie am Kaninchen[77]. Die

Entdeckung von Extremitäten als potente Stimuliorgane war ein wichtiger Schritt zum Einsatz im klinischen Alltag.

Diese Ergebnisse wurden von Oxman et. al durch RIPC Applikation an einem Schweinehinterlauf bestätigt [78]. Im Gegensatz zu Birnbaum et al. erwirkten Oxman et al. jedoch keine invasive Okklusion durch Abklemmen der Femoralarterie sondern führten die konditionierende Ischämie durch Aufblasen eines am Schweinehinterlauf angebrachten Tourniquets herbei. Ein Modell, welches aufgrund seiner hohen Sicherheit und Nichtinvasivität, sowohl in nachfolgenden tierexperimentellen als auch in präklinischen und klinischen Studien zunehmend dominierte.

Die vielversprechenden Ergebnisse der Pioniere auf dem Gebiet ließen annehmen, dass RIPC immer dann, wenn es zu akuter oder chronischer Minderperfusionen kommt eine mögliche Verbesserung des Therapieergebnisses bewirken könnte [79]. Dies führte dazu, dass sich in den folgenden Jahrzehnten Forschungsgruppen in unterschiedlichen klinischen Disziplinen der Medizin mit der Methode beschäftigten [80, 81]. RIPC zeigte sich in der Folge als Verfahren, das nicht nur in unterschiedlichsten Organen ausgelöst werden konnte, sondern auch seine protektive Wirkung in multiplen Gewebearten entfaltet. Eine gewebeprotektive Wirkung wurde bisher in Nierengewebe [73, 82], im Gehirn[83], der Magenschleimhaut [74], der Leber [26], der Lunge [84] sowie in Muskulatur [85, 86] und Haut gezeigt.

### **1.5.3. EXPERIMENTELLE FORSCHUNG ZU RIPC ZUR LAPPENPROTEKTION**

Mounsey et al. beschäftigten sich 1992 als erste mit der Frage, ob der Effekt der Präkonditionierung auch in der Skelettmuskulatur auszulösen sei [85]. Sie postulierten, dass in diesem Falle bei Verwendung von freien Muskellappentransplantaten durch ischämische Präkonditionierung eine Protektion des zu transplantierenden Gewebes denkbar wäre. Carroll et al. konnten in einer Studie an Ratten zeigen, dass sich der durch das kurzzeitige Abklemmen des Stielgefäßes eines Lappens („Preclamping“) entstandene Effekt sich tatsächlich positiv auf das Lappenüberleben auswirkt [87]. Durch

Preclamping konditionierte Lappen zeigten weniger ausgeprägte Nekroseareale in der nachfolgenden kritischen Ischämie. Küntscher et al. fanden diese protektive Wirkung durch eine Präkonditionierung 24h vor der Lappenhebung jedoch nur bei Muskellappen, nicht bei adipokutanen Lappen [62]. In weiteren Studien konnten sie zeigen, dass die akute Präkonditionierung unmittelbar vor Lappenischämie auch bei adipokutanen Lappen zu weniger Nekrosen nach kritischer Ischämie führte [60, 61]. Außerdem verglichen sie den protektiven Effekt des Remote Ischemic Conditioning (mit Anlage eines Tourniquets am Hinterbein einer Ratte) mit dem den das Preclamping erwirkt. Küntscher et al. konnten nachweisen, dass das wesentlich weniger invasive Verfahren des RIC dem Preclamping in der protektiven Wirkung beim Modell mit einem adipokutanen Lappen gleichkommt. Daraus ergab sich eine sichere und einfach zu praktizierende Technik zur Lappenprotektion, die im klinischen Alltag Verwendung finden konnte.

#### **1.5.4. KLINISCHE FORSCHUNG**

Die ersten Schritte, die in tierexperimentiellen Studien gewonnenen Erkenntnisse im klinischen Setting umzusetzen, wurden in der Kardiochirurgie gemacht. 2006 erfolgte die erste publizierte klinische Anwendung an Kindern, welche kardiochirurgische Eingriffe benötigten [88]. Hier wurde die Präkonditionierung durch ein Tourniquet am Bein erzeugt und führte zu niedrigeren postoperativen Troponin-I-Werten, welche als Marker für eine geringere Myokardschädigung gewertet wurden. Slagsvold et al. konnten dagegen keine Änderung in der Plasmakonzentration von Herzenzymen (Troponin T und CKMB) durch RIPC bei kardiochirurgischen Eingriffen feststellen [89]. Die Autoren beschrieben jedoch eine durch RIPC signifikante Reduktion von postoperativem Vorhofflimmern. Es folgten zahlreiche kleinere Studien, die den Effekt von RIPC nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Menschen untersuchen. Die Ergebnisse sind jedoch bisweilen sehr heterogen.

Auch im Gebiet der Nephrologie wurden bereits Studien im klinischen Setting durchgeführt. Hier zeigte RIC die Fähigkeit das Auftreten der Kontrastmittel-

induzierten Niereninsuffizienz signifikant zu reduzieren [90]. In der Neurologie konnten vielversprechende Ergebnisse zur Reduzierung von Nekrosearealen des Gehirns in der Therapie von akuten Schlaganfällen erzielt werden [81, 91]. Entscheidend für den sinnvollen klinischen Einsatz ist jedoch, ob die beobachtete verringerte Gewebeschädigung letztendlich einen positiven Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der betreffenden Patienten hat. Auch wenn einzelne Arbeiten ein besseres Outcome bei Patienten nach Koronarinterventionen und kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben [92, 93], so stützen doch größer angelegte Metaanalysen und multizentrische Studien diesen Trend bisher nicht [94-96].

Obwohl die Studien von Mounsey et al., Carroll et al. und Küntscher et al. in tierexperimentiellen Studien bereits vielversprechende Ergebnisse zur Protektion von Lappenplastiken durch RIC zeigten [60-62, 85-87] gab es im Gebiet der rekonstruktiven Chirurgie bisher nur wenige Einsätze von RIC in Studien an Menschen. 2016 zeigten Kolbenschlag et. al eine durch RIC verbesserte Perfusion in gestielten und freien Lappenplastiken [20]. Des Weiteren konnten Verbesserungen der Perfusion in Heberegionen für gängige Perforatorlappenplastiken (Anterolateraler Oberschenkelappen) an gesunden Probanden gezeigt werden [19]. Da auch hier die Anwendung im klinischen Alltag noch ganz am Anfang steht, lassen sich bisher keine Aussagen über ein möglicherweise durch RIC verbessertes Therapieergebnis bei Patienten nach mikrochirurgischen Rekonstruktionen machen. Ein Grund für die bisher nur teilweise erfolgreiche Anwendung im klinischen Setting könnte die Relevanz möglicher Einflussfaktoren sein, welche an unterschiedlichen Punkten in den Mechanismus eingreifen oder ihn eventuell maskieren. Das Patientenkollektiv unterscheidet sich in den meisten potenziellen Einsatzgebieten von RIC erheblich von den gesunden Probanden oder den genetisch homogenen Versuchstieren in Bezug auf Alter, Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie Medikation. Die bisher erlangten Erkenntnisse sollten daher auf Ihre Abhängigkeit von den genannten Faktoren geprüft werden um die Methoden eventuell anzupassen. Daher wurde in dieser Arbeit auch der Einfluss von Alter, Rauchverhalten und Geschlecht auf die RIC Effekte betrachtet.

### 1.5.5. ZUGRUNDE LIEGENDEN MECHANISMEN

Grob kann man die Funktionsweise von RIC in eine Auslösung durch den Stimulus am konditionierten Organ, die Transmission des erzeugten Signals vom Stimulusorgan zum Zielorgan und die Aktivierung der protektiv wirkenden Mechanismen in selbigem unterteilen. Da jedoch diese drei Abschnitte untrennbar mit einander verflochten sind können nicht alle Erkenntnisse eine klare Zuordnung erfahren.

Die initiale Auslösung scheint über einen kombiniert humoralen und neuronalen Mechanismus zur Erzeugung eines Anfangssignals zu führen. Mittlerweile konnte der protektive Effekt von RIC in den meisten Zielorganen auch in unterschiedlichen Spezies durch die Technik der nicht invasiven Präkonditionierung mittels eines Tourniquets an einer Extremität ausgelöst werden [61, 97, 98]. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die unterschiedlichen Wirkungen in den verschiedenen Zielorganen durch die gleichen Anfangssignale initiiert werden können. Ob dieses Anfangssignal jedoch hauptsächlich humoraler oder neuronaler Natur ist - oder doch eine Kombination aus Beidem ist nach wie vor nicht vollständig erforscht. Denkbar wäre ebenso eine andere Signalebene, welche bisher noch nicht entdeckt wurde. Bezüglich eines möglichen humoralen Anfangssignals postulieren einige Studien die Ausschüttung von sogenannten Triggerfaktoren [72]. Küntscher et al. konnten an Ratten zeigen, dass die Infusion von Stickstoffmonoxid (NO) einen der Präkonditionierung ähnelnden, Nekrose-reduzierenden Effekt auf adipokutane Lappen nach kritischer Ischämie hat [60]. Eine unspezifische Hemmung der NO-Synthese durch Infusion von L-Nitro-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) nach erfolgter Konditionierung zeigte wiederum eine Vergrößerung des Nekroseareals. Diese Beobachtungen legen eine wichtige Rolle von NO im Mechanismus der Präkonditionierung zur Lappenprotektion nahe. In weiteren Studien wurden neben NO auch noch die Relevanz von Tumornekrosefaktor-alpha, Katecholaminen, Opioiden, Sauerstoffradikalen und Adenosin als mögliche Triggerfaktoren zur Auslösung der Wirkung von RIC diskutiert [60, 76, 99, 100].

Eine ähnliche protektive Wirkung, wie durch das Erzeugen einer Ischämie einer Extremität konnte durch setzen von sensiblen Stimuli erwirkt werden. Redington et. al beschrieben eine kardioprotektive Wirkung durch direkte Elektrostimulation des N. femoralis oder durch lokale Applikation von Capsaicin [101]. Diese Ergebnisse führen zu der Überlegung, dass auch die beim Aufpumpen eines Tourniquets erfolgte sensorische Reizung von drucksensible Mechanorezeptoren zur Erzeugung eines konditionierenden Anfangssignals beitragen könnte.

Die Transmission eines humoralen Signals würde vermutlich überwiegend über die Blutbahn erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass durch Transfusion von Plasma die protektive Wirkung von konditionierten Individuen auf nicht konditioniertes Gewebe übertragen werden kann [102, 103]. Ein Teil der protektiv wirkenden Faktoren befindet sich demnach im Blut der konditionierten Individuen und können den RIC Effekt von dort aus an entfernt liegende Organe oder durch Transfusion sogar auf andere Individuen übertragen. Steensrud et al. zeigten dann, dass die Transfusion von Plasma von konditionierten Ratten auf nicht konditionierte Herzen nach Denervation des Stimulusorgans (Resektion des N. femoralis) keinen infarktreduzierenden Effekt mehr zeigte [104]. Hieraus lässt sich schließen, dass die Erzeugung und/oder Transmission der protektiven Triggerfaktoren, welche über die Blutbahn transportiert werden von einer intakten Innervation abhängig sind. Auch andere Studien zeigten, dass zur Übermittlung des Anfangssignals ein intaktes afferentes und efferentes Nervensystem zwischen Stimulusorgan und Zielorgan maßgeblich zu sein scheint. Nach Dissektion von Spinalnerven, systemischer Applikation des autonomen Ganglionblockers Hexamethoniumchlorid (HXC) oder bilateraler Vagotomie wurde in unterschiedlichen Versuchsaufbauten die protektive RIC-Wirkung nahezu aufgehoben [74, 105-108]. Yao et. al. beschrieben außerdem in ihrer Studie eine zur Präkonditionierung äquivalente kardioprotektive Wirkung durch Acetylcholin (ACH) Infusionen vor Ischämieinsulten am Hundemodell. [109]. Dies legt nahe, dass die Ausschüttung des Neurotransmitters bei RIC eine Rolle spielt und weist damit auf eine Relevanz der neuronalen Vermittlung hin. Matiskaya et. al. untersuchten die These, dass die protektiven Triggerfaktoren

in parasympathisch innervierten Organen gebildet werden [110]. Aus den Ergebnissen wurde interpretiert, dass die relevanten kardioprotektiven Faktoren vermutlich in den Organen gebildet werden, die insbesondere durch den posterioren gastralen Ast des N. Vagus innerviert werden [110]. Zusammenfassend betrachtet scheinen sich der humorale und der nervale Vermittlungsweg gegenseitig zu beeinflussen und haben möglicherweise eine potenzierende Wirkung aufeinander. Interessant ist, dass auch in den von der Blutbahn abgeschnittenen Geweben eine protektive Wirkung durch RIC ausgelöst werden kann. Dieses als Perkonditionierung bezeichnete Phänomen beschreibt eine Konditionierung zeitgleich zu einer kritischen Ischämie und ist in seiner infarkt-reduzierenden Wirkung vergleichbar mit der Prä- und der Postkonditionierung [111]. Hier könnte eine Übertragung über den neuronalen Vermittlungsweg eine Erklärung bieten.

Wenn das Anfangssignal nun erfolgreich zum Zielorgan übermittelt wurde, führt es dort zur Auslösung einer Reihe unterschiedlicher Mechanismen, die zu einer Gewebeprotektion führen. Die Literatur liefert über die Relevanz von einzelnen humoralen Faktoren und Signalkaskaden bisweilen unterschiedliche Ergebnisse für die verschiedenen Zielorgane. Es muss daher angenommen werden, dass zumindest die ausgelösten Endkaskaden im Zielgewebe organspezifisch sind. Eine zentrale Rolle in der Kardioprotektion spielt zum Beispiel die Aktivierung der RISK-Signalkaskade (Reperfusion Injury Salvage Kinase) durch einige der oben genannten Triggerfaktoren. Unter dem Begriff RISK-Signalkaskade werden Proteinkinasen zusammengefasst, welche einen protektiven Effekt gegen den Ischämie-Reperfusionsschaden erwirken [97, 112, 113]. Sie wirken zusammengefasst antiapoptotisch und verbessern das Zellüberleben. Ähnliche Signalkaskaden sind vermutlich auch für die Auslösung der Protektion in anderen Zielgeweben verantwortlich. Neben den akuten Effekten wurden auch Veränderungen in der Genexpression zugunsten antiinflammatorischer und antioxidativer Proteine nach RIC nachgewiesen [25, 29, 30, 114]. Micro-RNA, als ein wichtiger Vermittler von Änderungen in der Genexpression, wurde beispielsweise bei der Kardioprotektion als einflussreicher Faktor beschrieben [89, 115]. Die Blockierung von ATP-abhängigen-K<sup>+</sup>-Kanälen führte sowohl zur Aufhebung

der kardioprotektiven Wirkung [109] als auch zur Reduktion des durch RIC ausgelösten Schutzes vor endothelialen Ischämie-Reperfusionsschaden am Arm [116]. Es wäre daher denkbar, dass diesen Ionenkanäle eine zentrale Rolle bei der Auslösung der protektiven Effekten in multiplen Organen zukommt. Eine weitere Wirkung von RIC im Zielorgan scheint eine Art „Energiespareffekt“ bei nachfolgenden Ischämien zu sein [117]. Als solchen bezeichneten Addison et al. den beobachteten verlangsamten ATP-Verbrauch im Muskel während der Ischämie. Auch die Aktivität der Myeloperoxidase (MPO), welche eine Rolle bei Entzündungsreaktionen spielt, war nach der Konditionierung geringer. Letztendlich könne jedoch die bisherigen Ergebnisse die vielfältigen Wirkungen von RIC und die zugrunde liegenden Mechanismen nicht vollständig erklären.

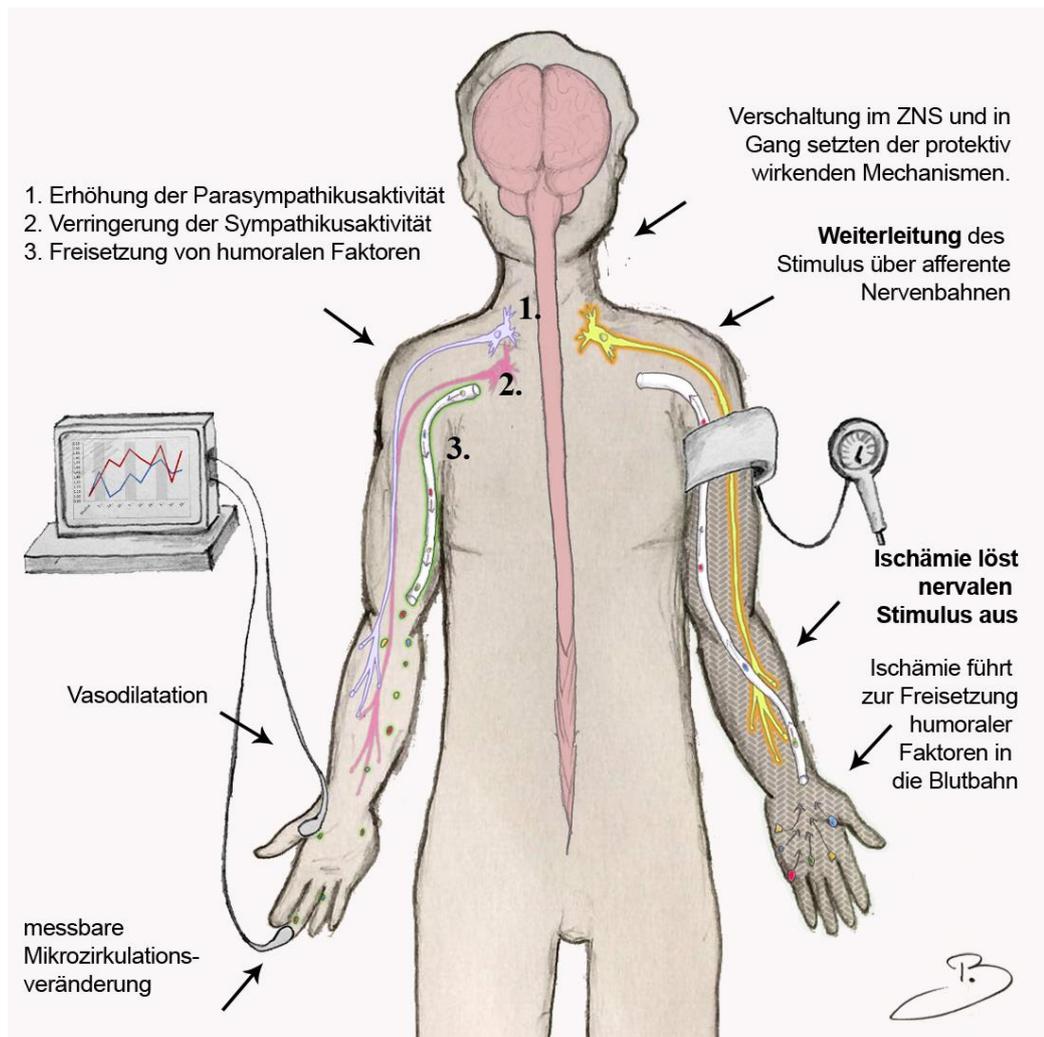
#### **1.5.6. VORSTUDIEN**

Die Hypothesen, die in der hier vorgelegten Studie untersucht wurden, entstanden aus Vorstudien derselben Forschungsgruppe. Kraemer et al. beschrieben 2011 als eine der ersten die Auswirkung von RIC auf die kutane Mikrozirkulation am menschlichen Modell [98]. Sie setzten den Ischämiestimulus hierbei am Arm und maßen die Veränderung der Perfusion im kontralateralen Arm. Kraemer et al. konnten hierbei zeigen, dass RIC zu einem Anstieg der Mikrozirkulation auf der kontralateralen Seite führt. Auf diesem Modell aufbauend wurde 2015 eine Studie aus der Klinik für Plastische Chirurgie des Bergmannsheilkrankenhauses (Uniklinikum der Ruhr-Universität Bochum) veröffentlicht, in der an gesunden Probanden der Effekt des RIC beim Setzen des Stimulus am Arm, mit dem beim Setzen des Stimulus am Bein verglichen wurde [19]. Gemessen wurde dabei die Mikrozirkulation mit Hilfe des O2C-Gerätes am kontralateralen Oberschenkel und am Rücken. Das Gerät misst mit Hilfe von Weißlichtspektroskopie und Laserdoppler den Blutfluss (BF), die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) und die relative Hämoglobinmenge (rHB). Hierbei ergab sich, dass der am Arm gesetzte Stimulus einen deutlich stärkeren Anstieg der Mikrozirkulation erwirkte als der am Bein [19]. Die überlegene Rolle der oberen Extremität als

Stimulusorgan wurde in einer Metaanalyse zur Nephroprotektion durch RIC bestätigt [118]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der neuralen Vermittlung des RIC eine wichtigere Rolle zukommt, als bisher belegt werden konnte. Der Arm besitzt eine vergleichsweise geringere Masse und müsste demnach einen geringeren Effekt des RIC auslösen, wenn dieser von der konditionierten Gewebemasse abhängig wäre. Der deutlich stärkere Effekt ließe sich möglicherweise dadurch erklären, dass entweder bei der Detektion oder der Vermittlung des RIC die neuronale Vermittlung eine wichtige Rolle spielt und deswegen an dem stärker innervierten Gewebe des Arms (im Vergleich zum Bein) einen stärkeren Effekt auslöst [119]. Die obere Extremität erzeugt vermutlich entweder ein stärkeres neuronales Signal oder leitet diese effizienter weiter. Eine Relevanz des sensorischen Stimulus und der neuronalen Signalinduktion erscheint daher insbesondere für die beobachteten Mikrozirkulationsveränderungen wahrscheinlich.

Auch die Funktionsweise der Perkonditionierung könnte durch die Weiterleitung eines neuronalen Signals gut erklärt werden. Bei der Perkonditionierung erfolgt das RIC während der kritischen Ischämie. Wenn sich das Effektororgan während des RIC in einer Ischämie befindet, ist daher auch kein Einschwemmen eventueller humoraler Triggerfaktoren über die Blutbahn möglich [23].

Aktuelle Studien weisen zudem auf einen wichtigen Einfluss des vegetativen Nervensystems beim Remote Ischemic Conditioning hin [64, 105, 110, 120]. Die Aktivierung oder Hemmung desselbigen könnte durch einen primär sensiblen Stimulus, welcher im ZNS auf die Ganglien des autonomen Nervensystems verschaltet wird, zu erklären sein. Die durch RIC ausgelöste Mikrozirkulationsverbesserung ist vermutlich zu einem Großteil durch eine Vasodilatation der vorgeschalteten Gefäße bedingt [20]. Diese wiederum könnte durch eine Hemmung der Sympathikusaktivität oder durch eine Aktivierung der Parasympathikusaktivität mit konsekutiver Hemmung des Sympathikus bedingt sein. In Ruhe führen die sympathischen Nervenendigungen an der glatten Gefäßmuskulatur zu einem Grundtonus, der eine Mittelengstellung der Gefäße zur Folge hat. Eine Hemmung führt daher zu einer Vasodilatation und erhöhter Makro- und Mikrozirkulation [121].

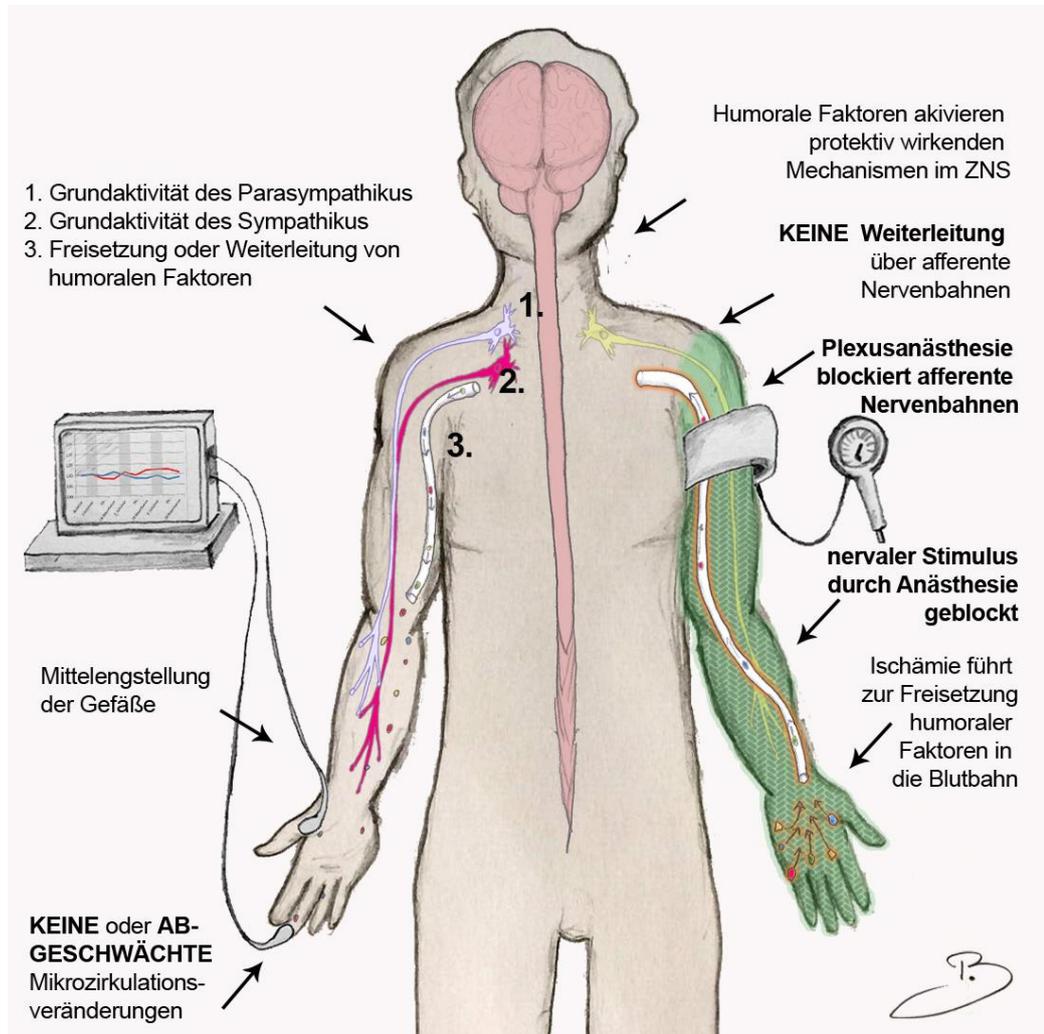


**Abbildung 4:** Hypothese der dominanten Rolle der neuralen Vermittlung der Mikroziirkulationsveränderungen durch RIC.

grau schraffiert - die temporär ischämie Extremität (durch Tourniquet); blau (1.) – aktivierte parasympathische Nervenbahn; schwach pink (2.) - inhibierte sympathische Nervenbahn; (3.) verstärkte Ausschüttung protektiv wirkender humoraler Faktoren – grün hinterlegt.

Zur weiteren Erforschung dieser Theorie wurde in der vorgelegten Dissertation untersucht, wie sich die durch RIC ausgelöste Mikroperforationsveränderung durch die Anlage einer axillären Plexusanästhesie beeinflussen lässt. Die axilläre Plexusanästhesie mit Lokalanästhetika ist eine gut etablierte und komplikationsarme Methode, die bei operativen Eingriffen an der oberen Extremität standardmäßig eingesetzt wird. Als solche stellt sie eine geeignete Methode zur reversiblen temporären Blockade afferenter Nervenbahnen an der oberen Extremität dar. Nach erfolgreicher Plexusanästhesie sollte ein potenzielles neuronales Signal, ausgelöst durch ein RIC-Protokoll an der anästhesierten Extremität nicht mehr entstehen oder weitergeleitet werden können. Sollte die Detektion und Weiterleitung des RIC Reizes im

Stimulusorgan primär über die afferenten Nervenbahnen erfolgen, so würde demnach nach Stimulussetzung an einer anästhesierten Extremität die Mikroperfusionsveränderungen an der kontralateralen Extremität schwächer ausfallen oder ausbleiben.



**Abbildung 5:** Hypothese der Abschwächung der Mikroperfluationsveränderungen durch RIC nach Anästhesie des Stimulusorgans.

Grün - anästhesierte Extremität; schwach gelb - inhibierte afferente Nervenbahn; blau (1.) - parasympathische Nervenbahn; pink (2.) - sympathische Nervenbahn; (3.) Weiterleitung protektiv wirkender humoraler Faktoren durch die Blutbahn an der kontralateralen Extremität.

## 2. ZIELSETZUNG

Trotz jahrzehntelanger Forschung auf dem Gebiet sind die zugrundeliegenden Mechanismen, die den protektiven Effekt des RIC erwirken, weiterhin nicht vollständig erforscht. Insbesondere zu der Rolle, die die Innervation des Stimulusorgans spielt, gibt es nur vereinzelt Arbeiten, die alle nicht an Menschen durchgeführt wurden. Daher war es Ziel der vorgelegten Arbeit den Einfluss einer Plexusanästhesie auf die resultierende Mikrozirkulationsänderung nach RIC an der kontralateralen Extremität zu untersuchen. Des Weiteren ist bisher nur wenig zu den Einflussfaktoren Nikotinabusus, Geschlecht und Alter bezüglich der Mikrozirkulationsänderungen nach RIC bekannt. Es sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden.

Primäre Forschungsfragen:

1. Ist bei Applikation von Remote Ischemic Conditioning (RIC) an einer anästhesierten Extremität eine signifikante Mikrozirkulationserhöhung bezüglich Blutfluss (BF), Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) und relativer Hämoglobinmenge (rHB) am kontralateralen Arm messbar?
2. Ist bei Applikation von Remote Ischemic Conditioning (RIC) am Arm eine signifikante Mikrozirkulationserhöhung bezüglich Blutfluss, Sauerstoffsättigung und relativer Hämoglobinmenge kontralateral an einer anästhesierten Extremität messbar?

Sekundäre Forschungsfragen:

1. Wie wird die Mikrozirkulationsänderung bei Remote Ischemic Conditioning (RIC) durch die Faktoren Nikotinabusus, Alter und Geschlecht beeinflusst?
2. Wie verändert sich die Mikrozirkulation durch Remote Ischemic Conditioning (RIC) im Vergleich zur Änderung durch Plexusanästhesie?

### 3. METHODEN

#### 3.1. PATIENTEN

Die Untersuchungen wurden unter Beachtung der WMA Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt (Registrier-Nr. 5176-14). In die Studie wurden insgesamt 45 Patienten eingeschlossen, die auf drei Gruppen randomisiert wurden. Alle Patienten wurden an der Klinik für Plastische Chirurgie, Handchirurgie und Schwerbrandverletzte des Bergmannsheil-Krankenhauses, Universitätsklinik der Ruhr-Universität-Bochum, im Untersuchungszeitraum (November 2014 bis Mai 2015) elektiv handchirurgisch unter Plexusanästhesie versorgt. Die Patienten wurden nach den unten genannten Kriterien ausgewählt (siehe Tabelle 1). Die Untersuchungen wurden nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Patienten durchgeführt.

**Tabelle 1:** Ein- und Ausschlusskriterien

EINSCHLUSSKRITERIEN	AUSSCHLUSSKRITERIEN
Elektiver handchirurgischer Eingriff in axillärer Plexusanästhesie	Infektionen oder Verletzung an der Messstelle
Einverständniserklärung liegt vor	Schwangerschaft
	Vasoaktive Medikation
	CRPS der Hand
	Akute Verletzung der Hand
	Bekannte Gefäßerkrankung (z.B.: pAVK)

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den Merkmalen Geschlecht, Alter, Raucheranteil, BMI sowie dem systolischen Blutdruck und der durch Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigung in Ruhe.

**Tabelle 2:** Deskriptive Daten der drei Gruppen.

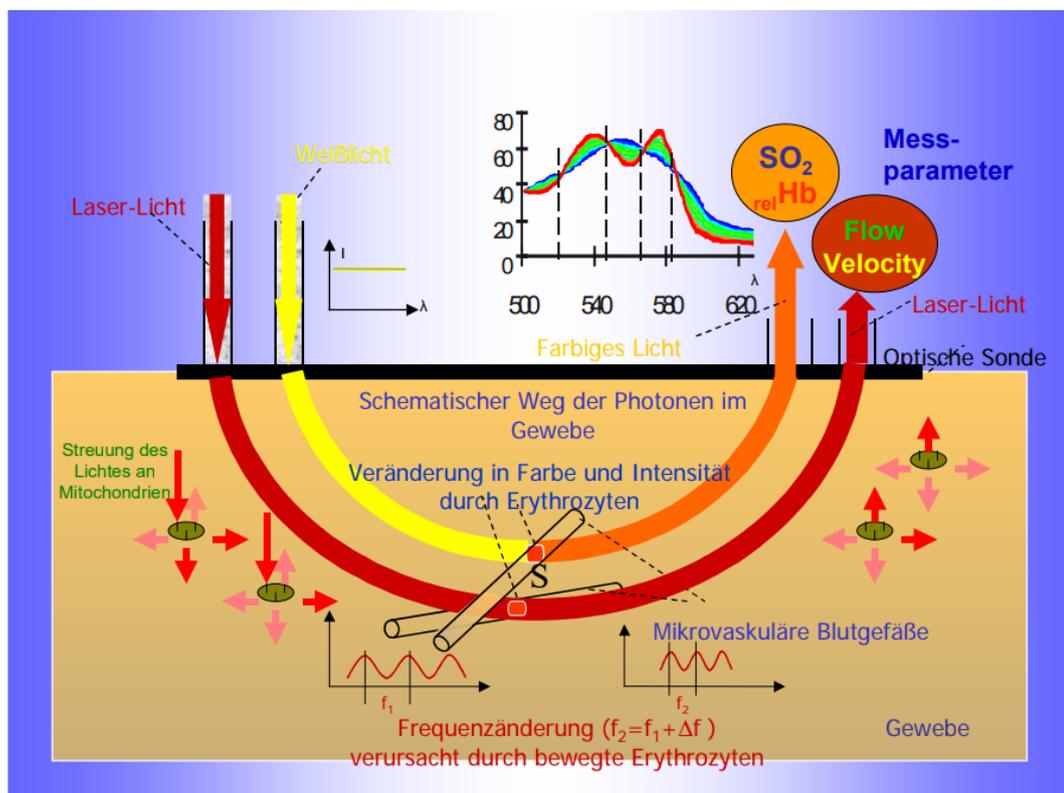
	GRUPPE A (n=15)	GRUPPE C (n=15)	<i>p</i> (A vs. C)	GRUPPE B (n=15)
Geschlecht (w/m)	47%w; 53%m	33%w; 67%m	n.s.*	33%w; 67%m
Alter (Jahre)	35,87 +/- 9,68	38,07 +/- 9,08	n.s.°	33,33 +/- 9,57
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,03 +/- 5,52	24,73 +/- 4,17	n.s.°	25,90 +/- 3,85
Raucher	40%	47%	n.s.*	47%
RR sys (mmHg)	130,63 +/- 16,08	124,73 +/- 12,09	n.s.°	129,30 +/- 14,34
SO <sup>2</sup> (%)	98,77 +/- 1,27	98,73 +/- 1,47	n.s.°	97,87 +/- 1,66

\* Chi<sup>2</sup>-Test; ° T-test

### 3.2. MIKROZIRKULATIONSMESSUNG

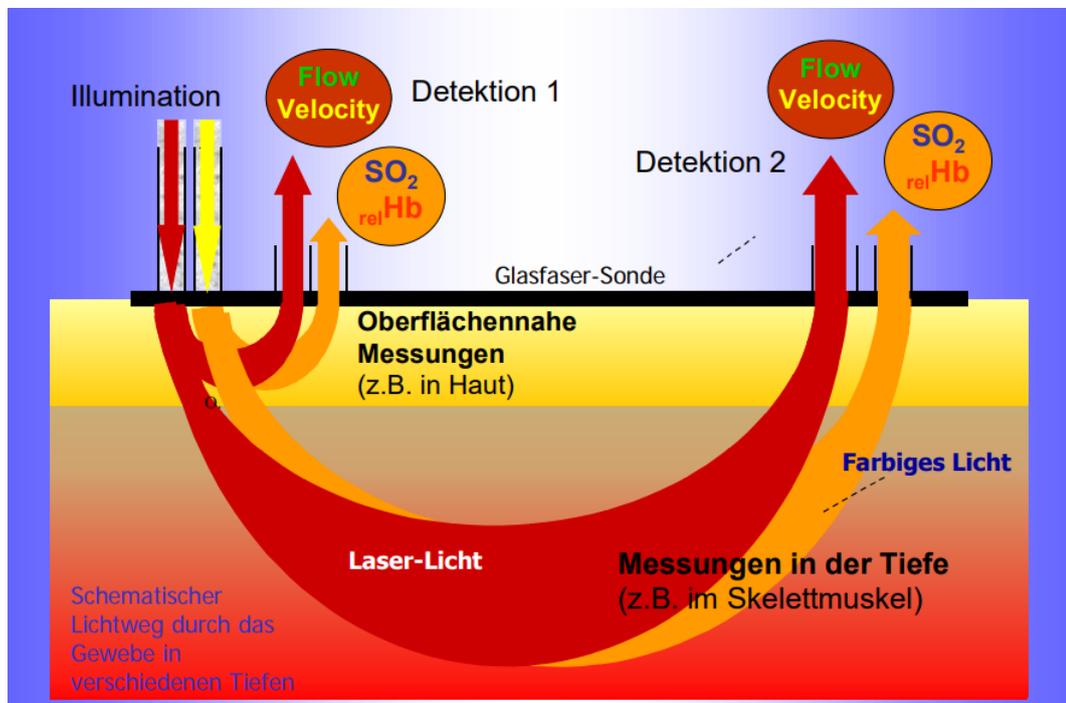
Die Messung der kutanen und muskuloskelettalen Mikrozirkulation wurde mit dem O2C-Gerät (© LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen) durchgeführt. Das Gerät misst mittels Weißlichtspektroskopie und Laser-Doppler-Spektroskopie transkutan und nicht-invasiv die postkapilläre Sauerstoffsättigung im Gewebe (StO<sup>2</sup>), den relativen Hämoglobingehalt und den Blutfluss in der vaskulären Endstrombahn. Das Gerät sendet Weißlicht (Halogenlampe; 20W) und Laserlicht (Halbleiterdiode; < 30 mW; kontinuierlich mit Wellenlängen im infrarotnahen Bereich (NIR)) ins Gewebe. Das Weißlicht wird durch den Hämoglobingehalt und den Grad der Sauerstoffsättigung des in den Erythrozyten enthaltenen Hämoglobins unterschiedlich absorbiert. Licht mit einer Wellenlänge von 800nm wird dabei von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin gleichermaßen absorbiert, wohingegen Licht geringerer Wellenlänge vornehmlich von desoxygeniertem Hämoglobin absorbiert wird [122]. Die zur Sonde zurück projizierte Lichtfarbe wird vom Spektrometer des O2C-Geräts (Detektionsbereich: 450-900 nm) verarbeitet und zur Bestimmung der relativen Hämoglobinmenge (rHB in arbiträren Einheiten) sowie der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sup>2</sup> in %) genutzt. Die gemessene Sauerstoffsättigung im Gewebe (StO<sup>2</sup>) gibt die

Sauerstoffsättigung im venösen Bereich des Kapillarsystems an und hat daher eine enge Korrelation zur venösen Sauerstoffsättigung. Im Gegensatz dazu misst die gängige Pulsoxymetrie die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) in arteriellen Gefäßen. Die Gewebesauerstoffsättigung kann daher Rückschlüsse auf die tatsächliche Oxygenierung des umgebenden Gewebes und die Sauerstoffextraktion in den Kapillaren geben [51]. Die relative Hämoglobinmenge (rHB) im entsprechenden Gewebe ist ein Parameter für die Gefäßfüllung im venöse Kapillarsystem. Gleichzeitig wird durch einen Diodenlaser Laserlicht einer bestimmten Frequenz in das Gewebe eingebracht. Die Bewegung der Mitochondrien in den Blutzellen führt durch eine Streuung des Lichts zur Frequenzverschiebung, welche vom O2C-Gerät mit den einfallenden Frequenzen verglichen wird und die Blutflussgeschwindigkeit ergibt. Die Intensität des reflektierten Lichts ist zugleich stärker bei höherer Erythrozytenanzahl. Hieraus wird in Kombination mit der ermittelten Blutflussgeschwindigkeit die Blutflussmenge (BF) kalkuliert [52].



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der Mikrozirkulationsmessung durch Laserdoppler und Weißlichtspektroskopie (©LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen) [123].

In dieser Studie wurden zwei Sonden unterschiedlicher Messtiefe verwendet, welche mit Hilfe von doppelseitiger Klebefolie auf die Hautoberfläche geklebt wurden. Für den Versuchsaufbau dieser Studie wurde zur Messung der kutanen Mikrozirkulation eine Messsonde mit einer Messtiefe von 1-2 mm auf das palmare Endglied des Mittelfingers plaziert (kutane Messung). Eine Sonde mit der Messtiefe 7-8 mm wurde zur Messung der Mikrozirkulation der Skelettmuskulatur auf den ipsilateralen Thenar aufgeklebt (muskuloskeletale Messung). Die Messung in unterschiedlichen Tiefen wird durch unterschiedliche Abstände zwischen Lichtquelle, beziehungsweise Laser und Detektionsstelle auf den jeweiligen Sonden ermöglicht. Diese sogenannte Separation lässt je nach Sonde Messungen in bis zu 15 mm Tiefe zu [123].



**Abbildung 7:** Schema der Messung in verschiedenen Messtiefen (©LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen) [123].

Alle Messungen wurden von der gleichen Untersucherin in einem temperaturkontrollierten Raum (22°C) ohne direkten Lichteinfall durchgeführt. Für eine störungsfreie Messung sollte der Patient während der Messung möglichst bewegungslos sein. Zudem sollten die Sonden keinem Druck oder Zug ausgesetzt sein. Dies wurde bei den Messungen zu dieser Studie beachtet. Die Ergebnisse werden auf dem Bildschirm des Geräts abgebildet.



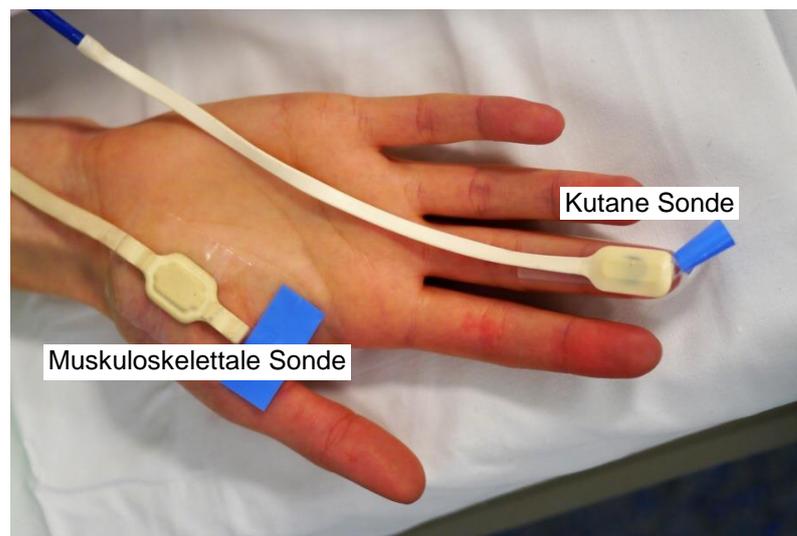
**Abbildung 8:** Monitor des O2C-Gerätes.

Die unterschiedlich gefärbten Kurven im oberen Bildrand zeigen hier jeweils in Echtzeit die Veränderungen der Messwerte der beiden Sonden an. Auf der Y-Achse (am rechten Bildrand zusehen) sind hierbei die aktuellen Werte abgetragen. Die drei Fenster links unten dienen zur Beurteilung der Signalqualität. So konnte die korrekte Lage der Sonden jederzeit während der Messung kontrolliert werden. Die Blutflussmenge und die relative Hämoglobinmenge wird in arbiträren Einheiten (AU; arbitrary units) gemessen. Die Sauerstoffsättigung wird in Prozent des oxygenierten Hämoglobins angegeben. Nach Abschluss jeder Messung wurden die Daten unter einer anonymisierten Signatur auf einem USB-Stick zur Auswertung gespeichert.

### 3.3. DATENERHEBUNG

Die Messungen wurden im Aufwachraum des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH durchgeführt. Nach den üblichen präoperativen Vorbereitungen (Anschluss an einem Überwachungsmonitor, venöser Zugang etc.) folgte die circa 90-minütige Untersuchung. Primär erfolgte eine einmalige Blutdruckmessung am linken Oberschenkel. Eine

weitere Blutdruckmessung wurde bei dem Zwischenschritt „Umkleben der Sonden“ und nach Beendigung der Perfusionsmessung durchgeführt um die Mikrozirkulation so wenig wie möglich zu beeinträchtigen. Vor der Mikrozirkulationsmessung erfolgte die Überprüfung der unterschiedlichen sensiblen Qualitäten. Hierzu wurde an der zu operierenden Hand die Thermorezeption mit Hilfe von Aufsprühen eines Sprays (z.B. Desinfektionsspray) und die epikritische Sensibilität (durch Stich mit stumpfem Gegenstand z.B. Kugelschreibermine) an Oberarm, Unterarm und am Mittelfinger überprüft. Der Kraftgrad nach Janda wurde exemplarisch bei Flexion des Mittelfingers erhoben. Anschließend wurden die zwei Messsonden auf der zu operierenden Extremität aufgeklebt. Die kutane Sonde wurde auf das palmare Endglied des Mittelfingers und die muskuloskelettale Sonde auf den ipsilateralen Thenar mit Hilfe von doppelseitiger Klebefolie aufgeklebt (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 9:** Position der Messsonden

### 3.3.1. BASELINEMESSUNG

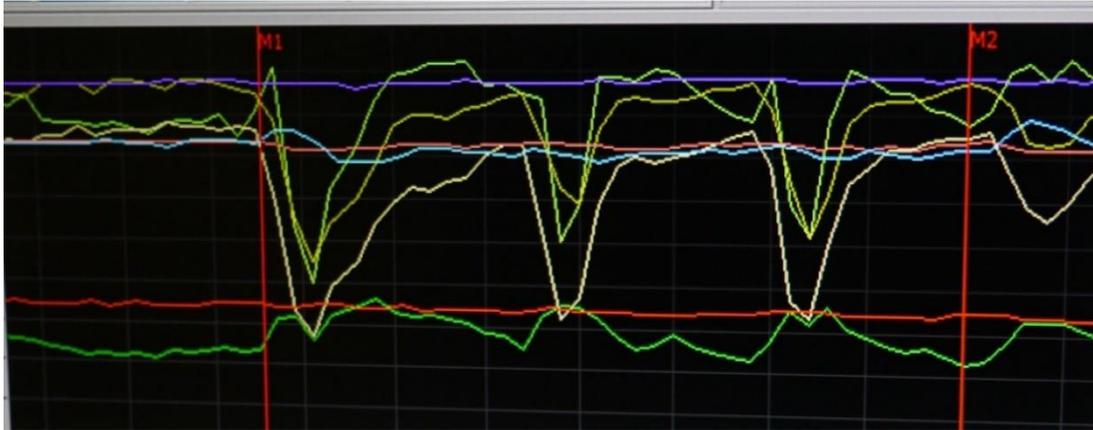
Die Messung wurde begonnen, wenn die Kurven gleichmäßig und ohne große Schwankungen waren. Nun wurde die Messung nach dem unten dargestellten Messplan durchgeführt. Die verschiedenen Aktionen wurden durch Aktivierung der Markierfunktion des Gerätes in der Aufzeichnung gekennzeichnet, um eine exakte Zuordnung in der Auswertung zu ermöglichen.

**Tabelle 3:** Vorbereitung

START DER MESSUNG	
Ruhe	5 min
Deep inspiratory gasp Manöver (3x)	circa 2 min
Plexusanästhesie (Einstich, Injektion, Ende)	3-15 min
Ruhe	5 min
Deep inspiratory gasp Manöver (3x)	circa 2 min
Ruhe	5 min
Sonden umkleben, Tourniquet anbringen, Plexusanästhesie auf Vollständigkeit prüfen	circa 5 min

### 3.3.2. MIKROZIRKULATIONSMESSUNG BEI BEGINN DER PLEXUSANÄSTHESIE

Nach einer Baselinemessung von 5 Minuten zur Ermittlung der Ruhewerte, wird ein „Deep-inspiratory-gasp“-Manöver (DIG) durchgeführt welches durch eine Sympathikus-vermittelte Vasokonstriktion bei tiefer Inspiration zu einem messbaren Abfall der Blutflussgeschwindigkeit und des Blutflusses führt [124]. So kann die normale Sympathikusfunktion vor Plexusanästhesie verifiziert werden. Gleichzeitig dient dies als Vergleich zur Sympathikusaktivität nach erfolgreicher Plexusanästhesie.



**Abbildung 10:** „Deep inspiratory gasp“-Manöver positiv (Sympathikus aktiv)

Die Plexusanästhesie wurde durch einen routinierten Anästhesisten ultraschallassistiert gestochen. Die Messung wurde währenddessen fortgesetzt und markiert wurden der Einstich zum Einbringen des oberflächlichen Lokalanästhetikums, die Injektion des Lokalanästhetikums am Plexus brachialis und die Beendigung der Plexusanlage.

Circa 5-10 Minuten nach der Plexusanlage wurde erneut das „Deep inspiratory gasp“-Manöver durchgeführt. Nach erfolgreicher Plexusblockade sollten auch die sympathischen Fasern blockiert sein und so keine Sympathikus-vermittelte Vasokonstriktion mehr stattfinden („Deep inspiratory gasp“-Manöver negativ).



**Abbildung 11:** „Deep inspiratory gasp“-Manöver negativ (Sympathikus blockiert)

### 3.3.3. SONDEN UMKLEBEN

Sodann wurde der Versuchsaufbau wie folgt geändert: an den anästhesierten Arm wurde das manuell bedienbare Tourniquet circa 2-3 Fingerbreit proximal des Ellenbogengelenks angebracht. Die beiden Messsonden wurden

kontralateral auf das palmare Endglied des Mittelfingers sowie auf den Thenar aufgeklebt. Die Messung wurde währenddessen markiert und ist nicht in die Auswertung eingeflossen.

### 3.3.4. MIKROZIRKUALTIONSMESSUNG WÄHREND RIC

**Tabelle 4:** RIC-Messung

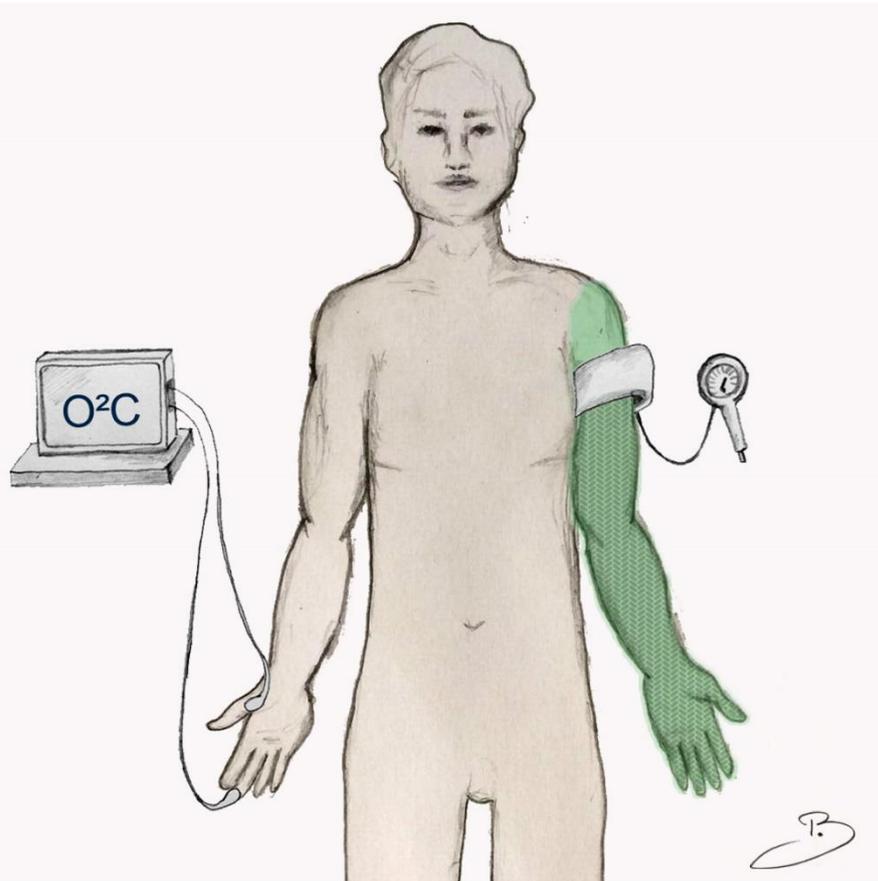
START DER RIC-MESSUNG		
1	Ruhemessung	5 min
2	1. Ischämie 300mmHg	5 min
3	Reperfusion 1A	5 min
4	Reperfusion 1B	5 min
5	2. Ischämie 300mmHg	5 min
6	Reperfusion 2A	5 min
7	Reperfusion 2B	5 min
8	3. Ischämie 300mmHg	5 min
9	Reperfusion 3A	5 min
10	Reperfusion 3B	5 min

Wie zu Beginn der Messung wurde nun erneut die Thermorezeption, die epikritische Sensibilität und der Kraftgrad an der anästhesierten Extremität bestimmt. Der Grad der Vollständigkeit der Plexusanästhesie wurde an Hand der drei untersuchten neuronalen Qualitäten sowie dem negativen „Deep inspiratory gasp“-Manöver bewertet. Parallel wurde eine weitere Blutdruckmessung durchgeführt.

Im Anschluss wurde die Messung fortgesetzt. Wieder erfolgt zunächst eine Ruhemessung von fünf Minuten. Danach begann die erste Ischämiephase. Hierbei wurde das Tourniquet manuell für fünf Minuten auf 300 mmHg aufgepumpt. In Vorstudien konnte so eine sichere vollständige Ischämie am Arm erreicht werden [21, 125]. Im Untersuchungsbogen wurde erfasst, ob dies für die Patienten als Druckgefühl oder als schmerzhaft empfunden wurde. Anschließend folgte eine Reperfusionszeit von zehn Minuten. Dieser Zyklus wurde dreimal wiederholt. Anschließend war die Messung beendet.

## GRUPPE A

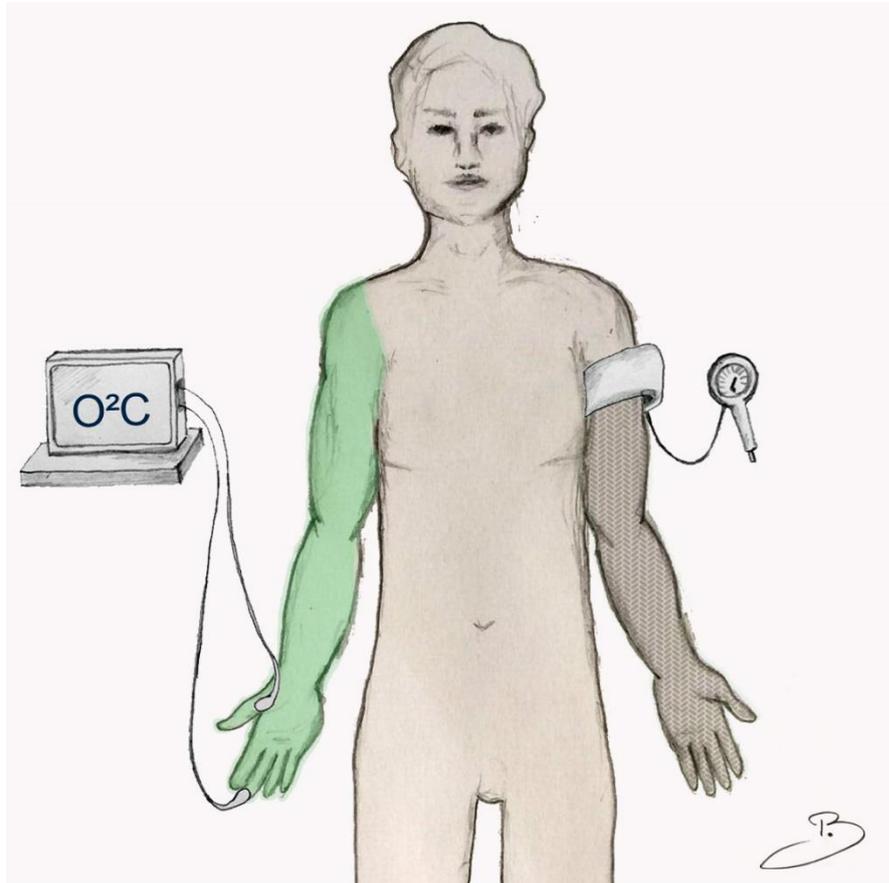
Gruppe A ist die Interventionsgruppe, bei der die Messung wie oben beschrieben durchgeführt wird. In Abbildung 12 sieht man den Versuchsaufbau bei dieser Gruppe. Der anästhesierte Arm ist grün hinterlegt. An diesem Arm wird auch das Tourniquet angelegt und so die konditionierende Ischämie (grau schraffiert) erzeugt. Die Perfusionsmessung mit dem O<sub>2</sub>C-Gerät erfolgt auf der kontralateralen Seite.



**Abbildung 12:** Versuchsaufbau Gruppe A

## GRUPPE B

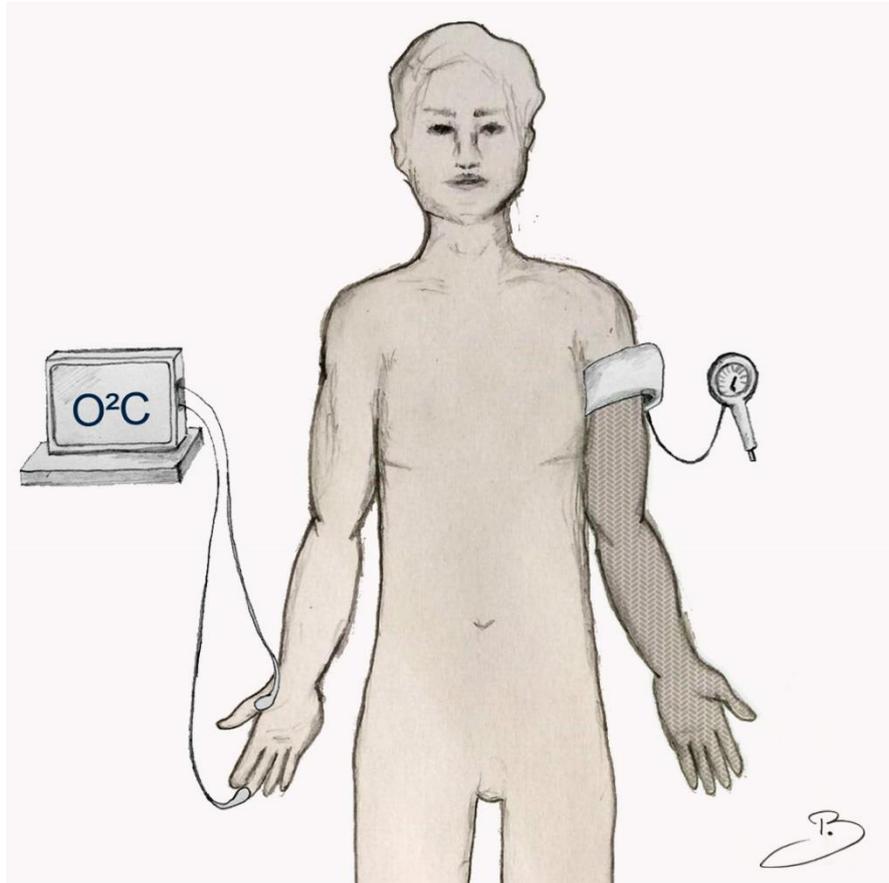
Bei Gruppe B wird der Schritt „Sonden um kleben“ nicht durchgeführt. Es wird lediglich das Tourniquet auf der nicht anästhesierten Seite angebracht. Die Messung erfolgt am anästhesierten Arm. Der Ischämieerz (grau schraffiert) wird mittels Tourniquets auf der nicht-anästhesierten Seite ausgelöst.



**Abbildung 13:** Versuchsaufbau Gruppe B

## GRUPPE C

Gruppe C stellt die Kontrollgruppe dar. Bei Gruppe C wird zunächst die Vorbereitung genauso durchgeführt, wie in den anderen beiden Gruppen. Anschließend wird die Ischämie messung durchgeführt. Hierbei wird der Ischämie reiz (grau schraffiert) vor Anlegen der Plexusanästhesie gesetzt. Es wurde dafür zufällig die dominante oder nicht-dominante Hand gewählt. Die Plexusanlage erfolgte erst nach der Ischämie messung.



**Abbildung 14:** Versuchsaufbau Gruppe C

Im Anschluss an die Messungen wurden alle Patienten in den Operationssaal gebracht. Bei allen Patienten wurde die Operation im Anschluß wie geplant durchgeführt.

### 3.4. AUSWERTUNG

Das O2C-Gerät stellt die gemessenen Daten in einer Tabelle dar, die mit dem Programm Excel Version Office 2016 aufbereitet wurden. Auch die zuvor nicht elektronisch gesammelten deskriptiven Daten sowie die Daten zur individuellen Empfindung des Tourniquets und die Angaben zur Plexusanästhesie wurden für weitere Berechnungen digitalisiert. Die statistischen Berechnungen und grafischen Darstellungen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 19 und Excel Version Office 2016 durchgeführt.

Die Messdaten wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Unterbrochen wurde die Messung nur in dem oben beschriebenen Abschnitt „Umkleben der Messsonden“. Abgebildet werden in der Rohdatei je 39 Messwerte pro Sekunde für Blutfluss (BF, in arbiträren Einheiten), Sauerstoffsättigung (STO<sup>2</sup>, in Prozent des oxygenierten Hämoglobins) und relativen Hämoglobingehalt (rHB, in arbiträren Einheiten). Um den Einfluss von Schwankungen aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung sowie Messfehlern und Artefakten durch Patientenbewegung, Untersucherfehler oder Lichtschwankungen zu minimieren, wurden die Werte über lineare Regression aufgearbeitet und zu einem Wert pro Messabschnitt zusammengefasst. So ergaben sich im Messbereich „Ischämie-messung“ insgesamt 10 Messabschnitte à fünf Minuten pro durchgeführte Messung. Es erfolgte eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer Gruppe durch bilden des Mittelwertes aus allen Werten dieser Gruppe pro Messabschnitt. Da die Messgrößen Blutfluss (BF) und relativer Hämoglobingehalt (rHB) in arbiträren Einheiten gemessen wurden, welche keine reellen Werte darstellen, erfolgte hier die Darstellung der Ergebnisse in relativen Werten (prozentuale Änderung zur Baseline). Die Baseline ergab sich hierbei jeweils aus dem ersten Messabschnitt und bildete damit eine intraindividuelle Kontrolle. Die Signifikanzbestimmung erfolgte sofern nicht extra erwähnt mit Hilfe der Konfidenzintervallmethode unter Bestimmung des 95%-Konfidenzintervalls. Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse der Sauerstoffsättigung teilweise zusätzlich in absoluten Werten angegeben. Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests und ergab eine Normalverteilung für die kutane Messung,

jedoch nicht für die Messung mit der tiefen Sonde. Zur Signifikanzbestimmung wurden daher bei der kutanen Messung T-Tests verwendet. Bei der tiefen Messung erfolgten die Berechnungen der Signifikanz zur Baseline mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ein P-Wert von  $<0.05$  wurde gemeinhin als signifikant gewertet. Es wurden sowohl die einzelnen Messabschnitte jeder Gruppe im Hinblick auf ihre Änderung zur Baseline untersucht, als auch die Ergebnisse der Gruppen A und C untereinander verglichen.

Um den Einfluss der Parameter Zigarettenrauchen, Alter und Geschlecht zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse der Gruppe A und C durchgeführt. So wurden die Ergebnisse der Raucher, mit denen der Nichtraucher verglichen sowie die der Patienten gleich oder jünger als 35 Jahre mit denen älter als 35 (Jung vs. Alt) und Frauen mit Männern. Die Signifikanzbestimmung erfolgte hier ebenfalls unter Verwendung der Konfidenzintervallmethode.

Für die Vergleiche der deskriptiven Daten wurde ein T-Test oder ein Chi<sup>2</sup>-Test verwendet.

## 4. ERGEBNISSE

Die Daten der Mikrozirkulationsmessung während RIC und die deskriptiven Daten wurden bereits im Journal „Clinical Hemorheology and Microcirculation“ veröffentlicht [126].

Insgesamt wurden 51 Patienten nach der oben beschriebenen Methode untersucht. Bei einem Patienten musste die Messung vorzeitig beendet werden, da es zu einem Krampfanfall nach Einspritzen der Lokalanästhesie kam. Bei 4 Patienten musste die Messung aus organisatorischen Gründen (z.B.: Änderung des OP-Plans) vorzeitig beendet werden. Ein Datensatz war auf Grund eines Messfehlers unbrauchbar. 45 Patienten wurden letztendlich in die Studie eingeschlossen.

Alle in die Studie mit eingeschlossenen Patienten hatten über den Untersuchungszeitraum stabile Vitalparameter. Der durchschnittliche Blutdruck lag bei 127/75 mm HG (+/-15; +/- 10) am Anfang der Messung und 129/74 mm HG (+/-14; +/-10) am Ende der Messung. Die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (durch Fingerclip) betrug 98,7% (+/- 1,7%) und 98,2% (+/- 2,0%). Die Änderungen hier sind nicht signifikant.

Bei allen Patienten konnte eine erfolgreiche Plexusanästhesie erreicht werden. Zur Evaluation dieser wurden die Ergebnisse des DIG–Manövers und die Erfassung der 3 neuronalen Qualitäten verwendet. Als suffizient wurde die Anästhesie dann bewertet, wenn zumindest 3 der 4 oben genannten Kriterien entsprechende Ergebnisse lieferten. Nur 7 % der Patienten erreichten nach erfolgreicher Plexusanästhesie den Kraftgrad 0. Die Aktivität der Motoneurone war demnach bei den restlichen Probanden auch nach erfolgreicher Plexusanästhesie nicht vollständig blockiert.

46,7% der Patienten, welche den Ischämiestimulus an einer nicht anästhesierten Extremität erhielten (Gruppe B und C) gaben an, den Ischämiestimulus als unangenehm zu empfinden. Jedoch war er für alle untersuchten Patienten zu tolerieren. Die Restlichen gaben lediglich ein Druckgefühl an, welches nicht als unangenehm empfunden wurde. In Gruppe A (Stimulus am anästhesierten Arm) gaben zwei Probanden ein Druckgefühl

an. Als unangenehm wurde das Aufpumpen des Tourniquets in dieser Gruppe von niemandem empfunden.

#### **4.1. RIC-MESSUNG GRUPPE A UND C**

Die Messergebnisse der Gruppen A und C sind mit den jeweils signifikanten Ergebnissen in einer Tabelle dargestellt. Werte, welche sich signifikant von der Baseline unterscheiden werden hier fett dargestellt. Werte, bei denen sich die Ergebnisse der Gruppen A und C signifikant unterscheiden sind mit \* gekennzeichnet. Darunter sind in den dargestellten Diagrammen die Änderungen des Blutfluss (BF), der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sup>2</sup>) und des relativen Hämoglobingehaltes (rHB) im zeitlichen Verlauf über die gesamte Messdauer dargestellt. In den Graphen sind die signifikanten Messpunkte nochmals entsprechend gekennzeichnet.

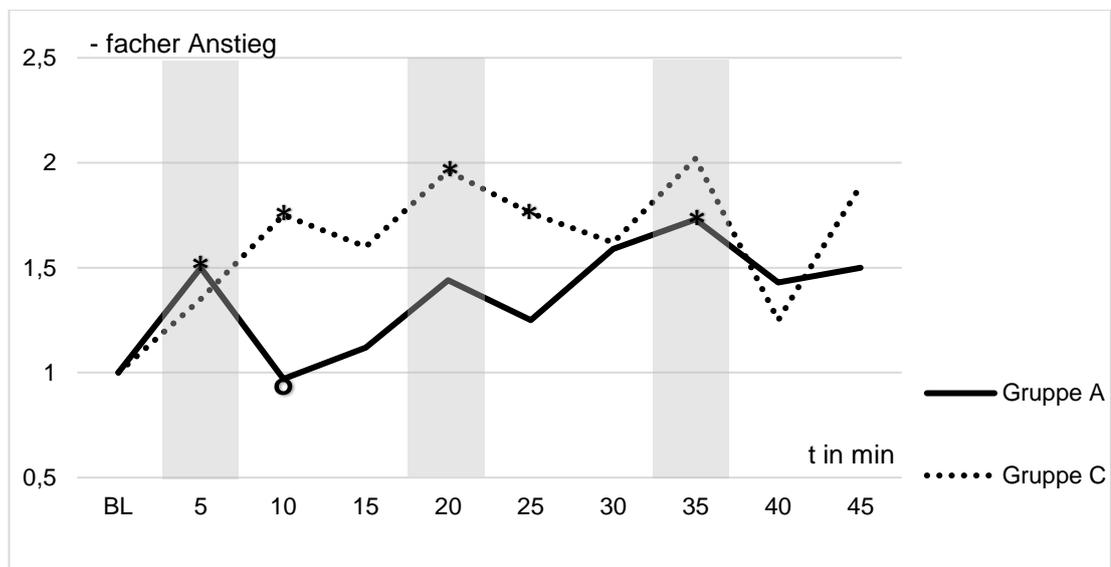
Da die Gruppe B als Ergänzung zu sehen ist, welche zu der eigentlichen Fragestellung nur indirekt Ergebnisse liefert werden die Ergebnisse im Abschnitt „3.2. Plexus- und RIC-Messung der Gruppe B“ gesondert dargestellt.

### 3.1.1. BLUTFLUSS KUTAN

**Tabelle 5:** Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses

t in min	Gruppe A				Gruppe C				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1				
5	<b>1,50</b>	1,078	1,922	<b>&lt;0,05</b>	1,35	0,971	1,729	n.s.	n.s.
10	0,97*	0,864	1,076	n.s.	<b>1,75</b>	1,139	2,361	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
15	1,12	0,931	1,309	n.s.	1,6	0,897	2,303	n.s.	n.s.
20	1,44	0,965	1,915	n.s.	<b>1,96</b>	1,127	2,793	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,25	0,915	1,585	n.s.	<b>1,76</b>	1,002	2,518	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
30	1,59	0,977	2,203	n.s.	1,62	0,905	2,335	n.s.	n.s.
35	<b>1,73</b>	1,065	2,395	<b>&lt;0,05</b>	2,02	0,861	3,179	n.s.	n.s.
40	1,43	0,685	2,175	n.s.	1,25	0,735	1,765	n.s.	n.s.
45	1,50	0,790	2,210	n.s.	1,89	0,563	3,217	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikant zu Gruppe C (Kontrollgruppe); grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen.



**Abbildung 15:** Verlauf des kutanen Blutflusses

Dargestellt sind relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t). Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL und ° einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die deutlichsten Änderungen konnten in den Messungen des Blutflusses mit der oberflächlichen Sonde kutan gemessen werden. Bei Gruppe A kommt es während der ersten Ischämie zum ersten signifikanten Peak im Vergleich zur Baseline (5min: 1,50; KI: 1,078 – 1,922;  $p < 0,05$ ). Anschließend fällt der Wert während der Reperfusionphase zunächst unter den der Baseline. Während der zweiten Ischämiephase erfolgt ein erneuter Anstieg, welcher allerdings weniger ausgeprägt ist als der erste. Es folgt ein weiterer Abfall in der zweiten Reperfusionphase und anschließend ein letzter Peak während der dritten Ischämie. Hier erreicht die Gruppe A ihr globales Maximum von 1,73 (KI: 1,065 – 2,395;  $p < 0,05$ ) welches als signifikant zur Baseline zu werten ist. Der Endwert am Ende der dritten Reperfusionphase liegt bei 1,5 (KI: 0,790 – 2,210; n.s.).

Gruppe C zeigte den typischen treppenartigen Anstieg, der bereits in Vorstudien beschrieben wurde [18, 19]. Das erste signifikante Maximum wird hier während der ersten Reperfusionphase erreicht und beträgt 1,75 (KI: 1,139 – 2,361;  $p < 0,05$ ). Bereits dieser Wert ist höher als alle von Gruppe A erreichten signifikanten Werte. Während der zweiten Ischämiephase erreicht Gruppe C dann eine signifikante Erhöhung zur Baseline auf 1,96 (KI: 1,127 – 2,7933;  $p < 0,05$ ). Am Ende der Messung zeigt sich ein Anstieg des Blutflusses um 89% in der Kontrollgruppe (n.s.).

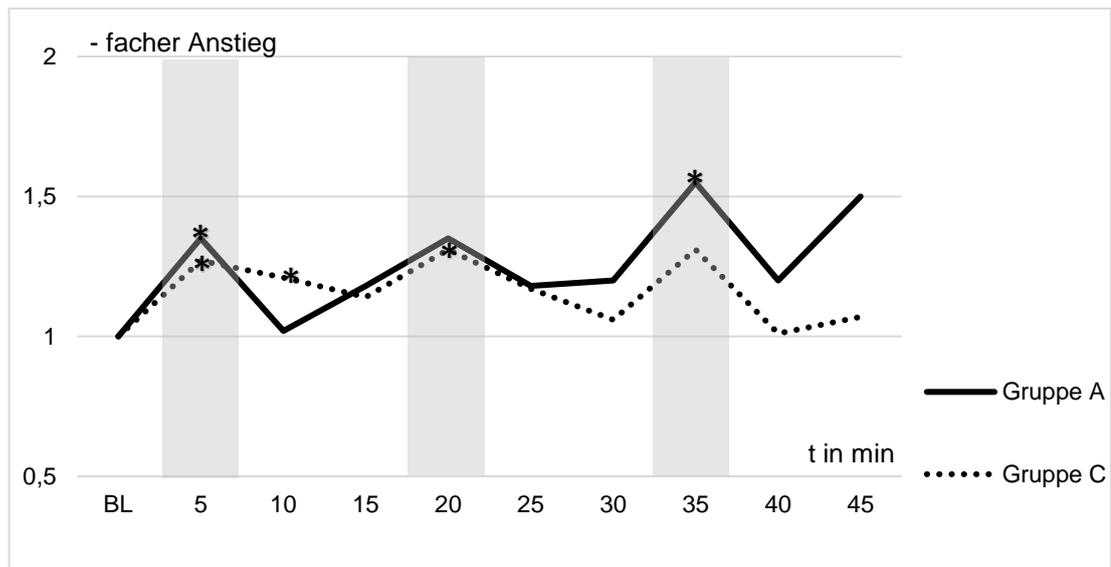
Im Vergleich zu Gruppe A sieht man bei Gruppe C den Trend eines schnelleren und höheren Anstiegs des Blutflusses, welcher sich während der ersten Reperfusionphase signifikant von den Ergebnissen der Gruppe A unterscheidet. Die Mikropermutationsveränderungen waren demnach bei RIC am anästhesierten Arm weniger ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (Gruppe C). Insgesamt zeigt die Messung trotz deutlichem Trend am Endpunkt der Messung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

### 3.1.2. BLUTFLUSS MUSKULOSKELETTAL

**Tabelle 6:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses

	Gruppe A				Gruppe C				
	$\Delta$	95% KI	$p$ vs. BL	$\Delta$	95% KI	$p$ vs. BL	$p$ A vs. C		
Baseline	1			1					
5	<b>1,35</b>	1,082	1,618	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,27</b>	1,022	1,518	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
10	1,02	0,872	1,168	n.s.	<b>1,21</b>	1,017	1,403	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
15	1,18	0,864	1,496	n.s.	1,14	0,955	1,325	n.s.	n.s.
20	1,35	0,973	1,727	n.s.	<b>1,31</b>	1,022	1,598	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,18	0,914	1,446	n.s.	1,17	0,950	1,390	n.s.	n.s.
30	1,20	0,836	1,564	n.s.	1,06	0,891	1,229	n.s.	n.s.
35	<b>1,55</b>	1,051	2,049	<b>&lt;0,05</b>	1,31	0,891	1,729	n.s.	n.s.
40	1,20	0,724	1,676	n.s.	1,01	0,786	1,234	n.s.	n.s.
45	1,50	0,749	2,251	n.s.	1,07	0,836	1,304	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikant zu Gruppe C (Kontrollgruppe); grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 16:** Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses

Dargestellt sind relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t). Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

Auch bei der muskuloskelettalen Messung mit der tiefen Sonde zeigt sich der treppenartige Anstieg mit Maxima im Bereich der Ischämiephasen. Gruppe A zeigt, korrelierend zur oberflächlichen Messung, hier ebenfalls signifikant erhöhte Blutflusswerte während der ersten (5 min: 1,35; KI: 1,082 – 1,618;  $p < 0,05$ ) und dritten Ischämiephase (35 min: 1,55; KI: 1,051 – 2,049;  $p < 0,05$ ). Der Endwert beträgt 1,5 (KI: 0,749 – 2,251; n.s.). Ebenso wie bei der oberflächlichen Messung zeigt sich in Gruppe A bei der tiefen Messung somit ein Anstieg des Blutflusses um 50% (n.s.).

Gruppe C zeigt nur anfangs einen angedeuteten treppenartigen Anstieg. Bereits in der ersten Ischämiephase (5 min: 1,27; KI: 1,022 – 1,518;  $p < 0,05$ ) und der folgenden Reperfusionphase (10 min: 1,21; KI: 1,017 – 1,403;  $p < 0,05$ ) wurden signifikant erhöhte Werte gemessen. Das globale Maximum wird sowohl während der zweiten (20 min: 1,13; KI: 1,022 – 1,598;  $p < 0,05$ ) als auch während der dritten Ischämiephase (35 min: 1,31; KI: 0,891 – 1,729; n.s.) erreicht. Der Endwert beträgt 1,07 (KI: 0,836 – 1,304; n.s.). Gruppe C zeigt bei dieser Messung einen Anstieg des Blutflusses um 7% (n.s.).

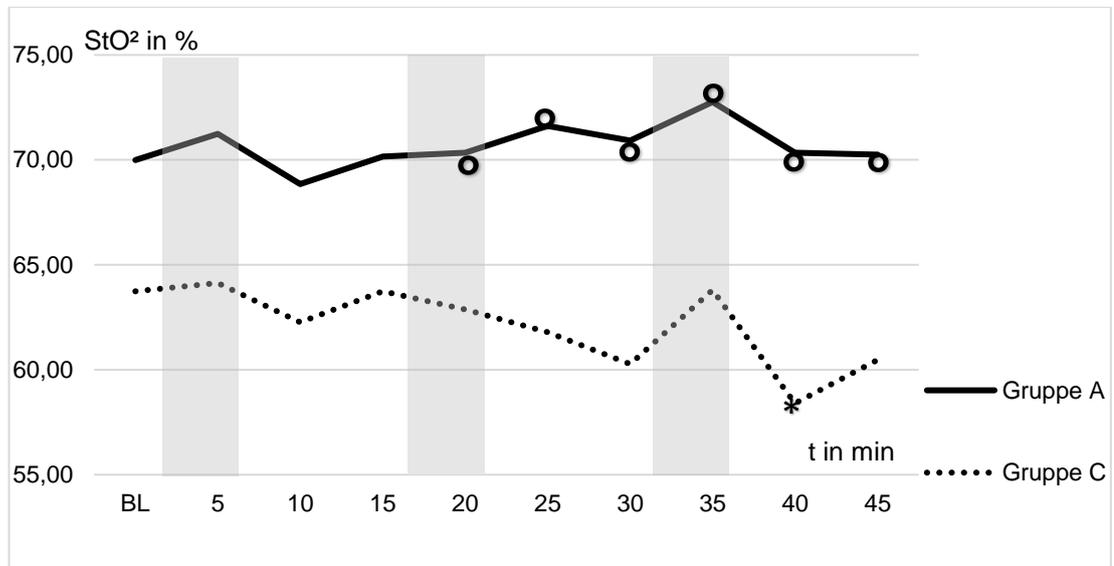
Im Vergleich zwischen den Gruppen lässt sich hier kein signifikanter Unterschied messen. Beide Gruppen zeigen jedoch einen zur Baseline signifikant erhöhten Blutfluss während RIC.

### 3.1.3. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN

**Tabelle 7:** Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung

	Gruppe A			Gruppe C			
	StO <sub>2</sub> in %	SD	p vs. BL	StO <sub>2</sub> in %	SD	p vs. BL	p A vs. C
Baseline	69,99	9,42		63,73	13,45		0,151
5	71,25	9,75	0,406	64,13	12,14	0,883	0,088
10	68,85	9,45	0,438	62,27	10,26	0,441	0,078
15	70,15	9,78	0,882	63,73	8,80	1,000	0,069
20	<b>70,35 *</b>	9,16	0,830	62,87	8,65	0,717	<b>0,029</b>
25	<b>71,63 *</b>	7,75	0,381	61,80	7,45	0,457	<b>0,001</b>
30	<b>70,91 *</b>	8,45	0,694	60,27	8,89	0,171	<b>0,002</b>
35	<b>72,76 *</b>	8,87	0,313	63,80	6,68	0,980	<b>0,004</b>
40	<b>70,35 *</b>	9,46	0,901	<b>58,40</b>	10,22	<b>0,013</b>	<b>0,003</b>
45	<b>70,25 *</b>	9,74	0,925	60,47	9,02	0,128	<b>0,008</b>

StO<sub>2</sub> in %: Gewebesauerstoffsättigung in Prozent; SD: Standardabweichung; \* statistisch signifikant zu Gruppe C (Kontrollgruppe); grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 17:** Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung

Dargestellt ist die prozentuale Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) pro Zeit. Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* signifikante Änderung zur BL; ° signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Gruppe A startet mit einem Baselinewert von 69,99% (+/- 9,42%) in die Messung. Über den gesamten Untersuchungszeitraum kann kein statistisch signifikanter Unterschied zur Baseline festgestellt werden. Der Trend zeigt eine nahezu gleichbleibende Gewebesauerstoffsättigung (+0,26 %; p=0,925)

Gruppe C startet bereits mit einem niedrigeren Baselinewert als Gruppe A (C: 63,73%; +/- 13,45% vs. A: 69,99%; +/- 9,42%). Im Verlauf der Messung nimmt die Gewebesauerstoffsättigung ab und erreicht eine signifikante Reduktion zur Baseline während der letzten Reperfusionphase (40 min: 58,40%; +/- 10,22; p=0,013).

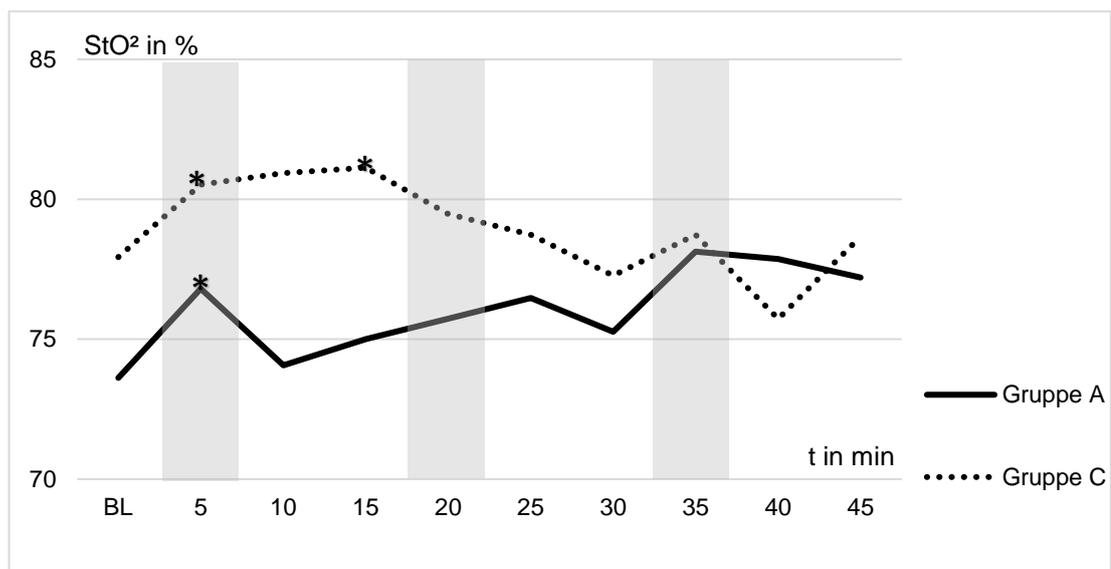
Ab der zweiten Ischämiephase (20 min: A: 70,35%; +/- 9,16% vs. C: 62,87 %; +/- 8,65; p=0,029) bis zum Ende der Messung (45 min: A: 70,25%; +/- 9,74% vs. C: 60,47%; +/- 9,02% p=0,008) wurden bei Gruppe A signifikant höhere Werte im Vergleich zu Gruppe C gemessen.

### 3.1.4. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG MUSKULOSKELETTAL

**Tabelle 8:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung

	Gruppe A			Gruppe C			
	StO <sub>2</sub> in %	SD	p vs. BL	StO <sub>2</sub> in %	SD	p vs. BL	p A vs. C
Baseline	73,62	11,94		77,93	9,60		0,345
5	<b>76,81</b>	11,31	<b>0,032</b>	<b>80,53</b>	9,24	<b>0,029</b>	0,285
10	74,07	12,53	0,783	80,93	9,71	0,051	0,161
15	75,00	10,86	0,431	<b>81,13</b>	9,29	<b>0,023</b>	0,061
20	75,73	10,61	0,209	79,47	11,35	0,060	0,148
25	76,47	10,30	0,059	78,73	9,00	0,413	0,567
30	75,27	13,85	0,469	77,27	10,48	0,826	0,967
35	78,13	12,88	0,083	78,73	11,13	0,232	0,967
40	77,87	13,27	0,152	75,73	11,96	0,460	0,389
45	77,20	16,24	0,280	78,67	9,99	0,550	0,775

StO<sub>2</sub> in %: Gewebesauerstoffsättigung in Prozent; SD: Standardabweichung; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 18:** Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung  
Dargestellt ist die prozentuale Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) pro Zeit (t). Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* signifikante Änderung zur BL.

Während der Messung der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung zeigt sich in Gruppe A ein signifikanter Anstieg zur Baseline während der ersten Ischämiephase (5 min: 76,81%; +/- 11,31;  $p=0,032$ ). Über den weiteren Untersuchungszeitraum setzt sich dies als Trend fort. Eine weitere, statistisch signifikante Änderung kann jedoch nicht erreicht werden. Der Endwert beträgt 77,20% (+/- 16,25%;  $p=0,280$ ), was einem Anstieg um 3,52% entspricht.

Gruppe C zeigt wie Gruppe A eine signifikante Erhöhung der Gewebesauerstoffsättigung während der ersten Ischämie (5 min: 80,53%; +/- 9,24%;  $p=0,029$ ) und zusätzlich während der folgenden Reperfusionphase (15 min: 81,13%; +/- 9,29%;  $p=0,023$ ).

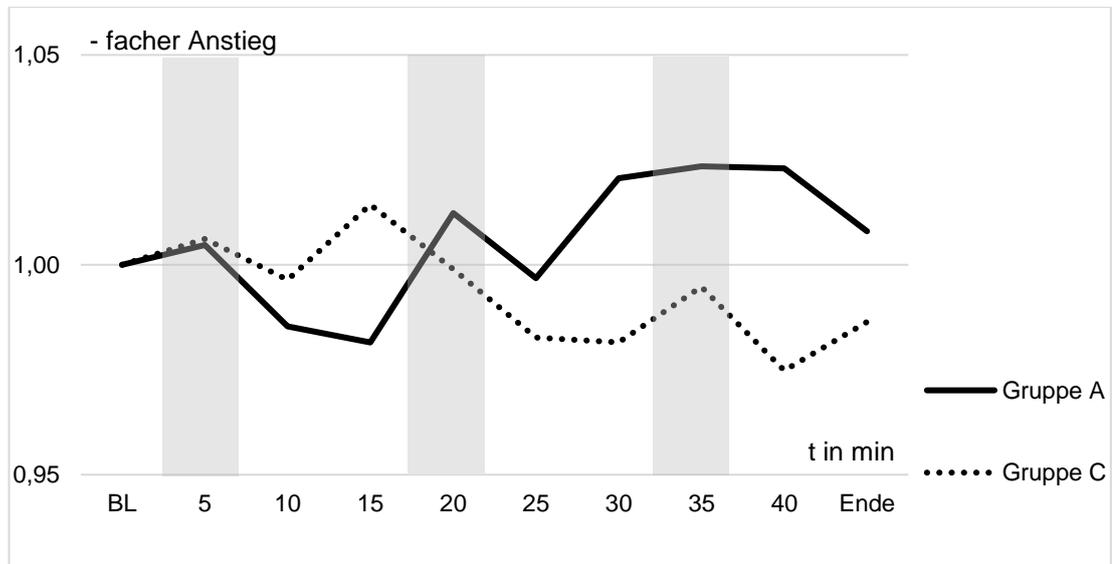
Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden in der tiefen Messung der Gewebesauerstoffsättigung nicht erreicht.

### 3.1.5. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN

**Tabelle 9:** Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge

	Gruppe A				Gruppe C				
	$\Delta$	95% KI		<i>p</i> vs. BL	$\Delta$	95% KI		<i>p</i> vs. BL	<i>p</i> A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,00	0,983	1,027	n.s.	1,01	0,961	1,052	n.s.	n.s.
10	0,99	0,958	1,012	n.s.	1,00	0,975	1,018	n.s.	n.s.
15	0,98	0,932	1,031	n.s.	1,01	0,992	1,037	n.s.	n.s.
20	1,01	0,982	1,043	n.s.	1,00	0,973	1,025	n.s.	n.s.
25	1,00	0,956	1,037	n.s.	0,98	0,946	1,019	n.s.	n.s.
30	1,02	0,970	1,071	n.s.	0,98	0,948	1,015	n.s.	n.s.
35	1,02	0,987	1,060	n.s.	0,99	0,964	1,026	n.s.	n.s.
40	1,02	0,983	1,063	n.s.	0,97	0,950	1,000	n.s.	n.s.
4	1,01	0,962	1,053	n.s.	0,99	0,957	1,016	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 19:** Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge

Dargestellt sind relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben.

In der kutanen Messung mit der oberflächlichen Sonde zeigen sich bei Gruppe A und C keine signifikanten Änderungen zur Baseline in der relativen Hämoglobinmenge. Der letzte Messwert bei Gruppe A zeigte einen Anstieg von 1% im Vergleich zur Baseline (45 min: 1,01; KI: 0,962 – 1,053; n.s.). Bei Gruppe C nimmt die relative Hämoglobinmenge leicht ab. Der Endwert zeigt einen Abfall von 1% im Vergleich zur Baseline (45 min: 0,99; KI: 0,957 – 1,016; n.s.).

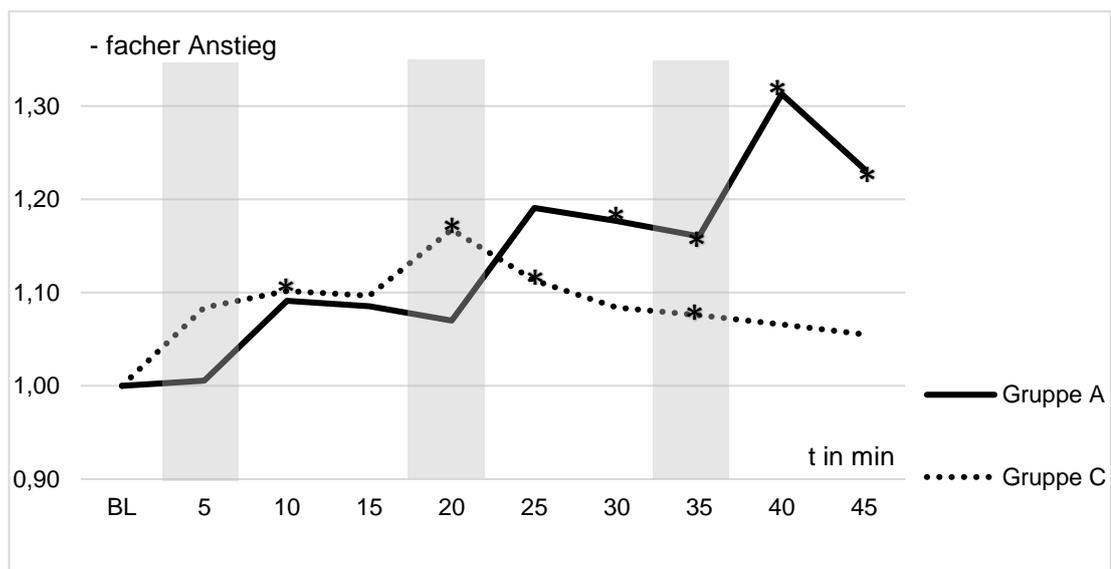
Der Vergleich der beiden Gruppen zeigt in dieser Messung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

### 3.1.6. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE MUSKULOSKELETTAL

**Tabelle 10:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge

	GRUPPE A				GRUPPE C				
	$\Delta$	95% KI		<i>p</i> vs. BL	$\Delta$	95% KI		<i>p</i> vs. BL	<i>p</i> A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,01	0,942	1,069	n.s.	1,08	0,984	1,184	n.s.	n.s.
10	1,09	0,958	1,225	n.s.	<b>1,10</b>	1,028	1,176	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
15	1,09	0,987	1,183	n.s.	1,10	0,993	1,200	n.s.	n.s.
20	1,07	0,989	1,151	n.s.	<b>1,17</b>	1,054	1,281	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,19	0,926	1,456	n.s.	<b>1,11</b>	1,018	1,208	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
30	<b>1,18</b>	1,003	1,350	<b>&lt;0,05</b>	1,08	0,989	1,179	n.s.	n.s.
35	<b>1,16</b>	1,034	1,287	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,08</b>	1,002	1,150	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
40	<b>1,31</b>	1,042	1,584	<b>&lt;0,05</b>	1,07	0,984	1,148	n.s.	n.s.
45	<b>1,23</b>	1,054	1,411	<b>&lt;0,05</b>	1,06	0,985	1,125	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 20:** Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge. Dargestellt sind relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

Bei der muskuloskelettalen Messung mit der tiefen Sonde kann in Gruppe A ein deutlicher Anstieg der relativen Hämoglobinmenge verzeichnet werden. Die Maxima liegen hierbei jeweils am Anfang der Reperfusionphasen. Das globale Maximum von 1,31 (KI: 1,042 – 1,584;  $p < 0,05$ ) wird während der dritten Reperfusionphase (40 min) erreicht. Die Änderungen sind ab der zweiten Reperfusionphase (30 min: 1,18; KI: 1,003 – 1,350; 35 min 1,16; KI: 1,034 – 1,287; 40 min: 1,31; KI: 1,042 – 1,584; 45 min: 1,23; KI: 1,054 – 1,411) signifikant erhöht zur Baseline ( $p < 0,05$ ). Am Ende der Messung zeigt sich ein Anstieg von 23% im Vergleich zur Baseline ( $p < 0,05$ ).

Gruppe C zeigt zu Beginn der Messung wieder einen treppenartigen Anstieg. Nach Erreichen des globalen Maximums von 1,17 (KI: 1,054 – 1,281;  $p < 0,05$ ) während der zweiten Ischämiephase (20 min) fällt der Graph allerdings langsam wieder ab auf einen Endwert von 1,06 (KI: 0,985 – 1,125; n.s.).

Im Vergleich der beiden Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Jedoch sind die in Gruppe C gemessenen Erhöhungen geringer als das signifikante Maximum von Gruppe A.

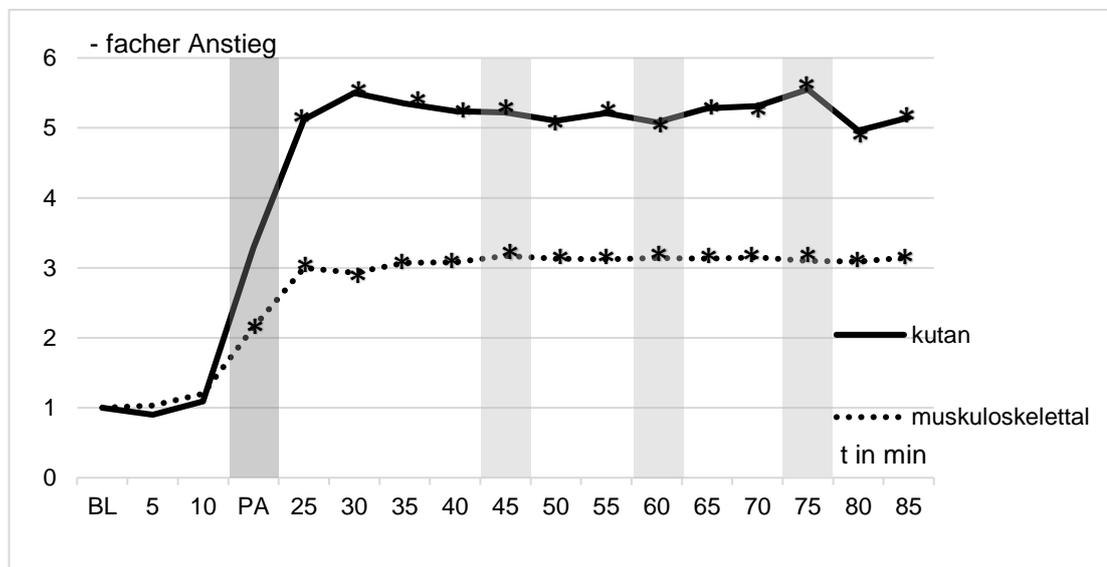
## 4.2. RIC- UND PLEXUSMESSUNG DER GRUPPE B

### 4.2.1. BLUTFLUSS KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B

**Tabelle 11:** Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung des Blutflusses der Gruppe B.

t in min	KUTAN				MUSKULOSKELETTAL			
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL
Baseline	1,00				1,00			
5	0,90	0,450	1,356	n.s.	1,03	0,780	1,290	n.s.
10	1,09	0,616	1,560	n.s.	1,20	0,914	1,482	n.s.
PA	3,29	0,863	5,712	n.s.	<b>2,15</b>	1,063	3,241	<b>&lt; 0.05</b>
25	<b>5,12</b>	2,033	8,209	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,00</b>	1,364	4,641	<b>&lt; 0.05</b>
30	<b>5,50</b>	2,173	8,822	<b>&lt; 0.05</b>	<b>2,93</b>	1,319	4,536	<b>&lt; 0.05</b>
35	<b>5,35</b>	2,121	8,581	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,07</b>	1,401	4,734	<b>&lt; 0.05</b>
40	<b>5,24</b>	2,178	8,305	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,08</b>	1,439	4,728	<b>&lt; 0.05</b>
45	<b>5,22</b>	2,113	8,327	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,17</b>	1,476	4,867	<b>&lt; 0.05</b>
50	<b>5,10</b>	2,035	8,161	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,13</b>	1,461	4,806	<b>&lt; 0.05</b>
55	<b>5,21</b>	2,080	8,335	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,12</b>	1,415	4,824	<b>&lt; 0.05</b>
60	<b>5,08</b>	2,005	8,159	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,14</b>	1,435	4,852	<b>&lt; 0.05</b>
65	<b>5,28</b>	2,114	8,445	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,13</b>	1,432	4,825	<b>&lt; 0.05</b>
70	<b>5,31</b>	2,076	8,550	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,15</b>	1,432	4,867	<b>&lt; 0.05</b>
75	<b>5,55</b>	2,160	8,945	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,10</b>	1,341	4,860	<b>&lt; 0.05</b>
80	<b>4,96</b>	2,044	7,869	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,09</b>	1,337	4,838	<b>&lt; 0.05</b>
85	<b>5,15</b>	2,066	8,233	<b>&lt; 0.05</b>	<b>3,15</b>	1,390	4,907	<b>&lt; 0.05</b>

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur. Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; dunkelgrau hinterlegt: die Plexusanlage (PA); hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 21:** Verlauf des Blutflusses von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Ischämiephasen (5min) sind durch hellgraue Balken hervorgehoben. Die Plexusanlage ist durch einen dunkelgrauen Balken gekennzeichnet. \* signifikante Änderung zur BL.

Bei Gruppe B wurde die Mikrozirkulationsmessung an der anästhesierten Extremität durchgeführt (siehe Abbildung 14). Daher konnte die Messung seit Beginn der Plexusanästhesie bis zur Beendigung des RIC durchgängig erfolgen.

In der Messung zeigt sich sowohl in der kutanen, also auch in der muskuloskelettalen Messung ein deutlicher Anstieg des Blutdurchflusses nach der Anlage der Plexusanästhesie. Ab der ersten Ruhemessung nach Plexusanästhesie sind die Änderungen zur Baseline in beiden Messungen signifikant ( $p < 0.05$ ). In der kutanen Messung wurde bereits unmittelbar nach der Plexusanlage ein Anstieg auf 512% (25 min: 5,12; KI: 2,03 – 8,21;  $p < 0,05$ ) gemessen. In der Messung mit der tiefen Sonde zeigte sich ein Anstieg auf maximal 317 % (45 min: 3,17; KI: 1,48 – 4,87;  $p < 0,05$ ) während der dritten Ischämiephase.

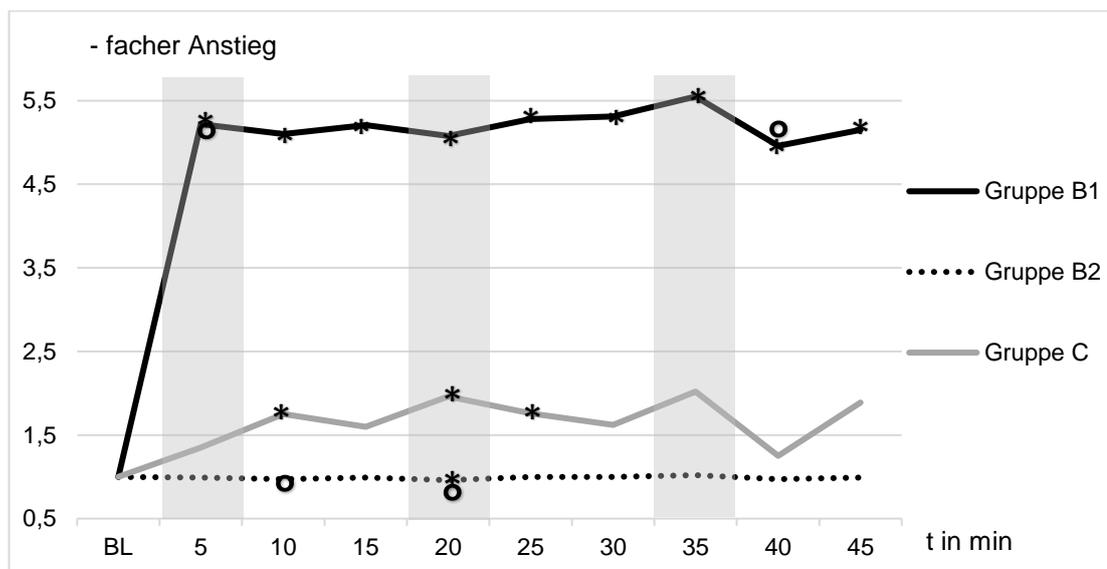
Über die gesamte RIC-Messung konnte mit keiner der beiden Sonden bei Gruppe B eine relevante Änderung gemessen werden.

## 4.2.2. BLUTFLUSS KUTAN DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 12:** Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses

t in min	GRUPPE B							GRUPPE C			
	PLEXUS (B1)				RIC (B2)			Δ	95% KI		
	Δ	95% KI		p vs. C	Δ	95% KI					p vs. C
Baseline	1				1				1		
5	<b>5,22</b>	2,113	8,327	<b>&lt;0,05</b>	0,99	0,957	1,016	n.s.	1,35	0,971	1,729
10	<b>5,10</b>	2,035	8,161	n.s.	0,97	0,917	1,024	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,75</b>	1,139	2,361
15	<b>5,21</b>	2,080	8,335	n.s.	0,99	0,928	1,046	n.s.	1,6	0,897	2,303
20	<b>5,08</b>	2,005	8,159	n.s.	<b>0,96</b>	0,915	0,998	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,96</b>	1,127	2,793
25	<b>5,28</b>	2,114	8,445	n.s.	1,00	0,961	1,044	n.s.	<b>1,76</b>	1,002	2,518
30	<b>5,31</b>	2,076	8,550	n.s.	1,00	0,937	1,069	n.s.	1,62	0,905	2,335
35	<b>5,55</b>	2,160	8,945	n.s.	1,02	0,964	1,082	n.s.	2,02	0,861	3,179
40	<b>4,96</b>	2,044	7,869	<b>&lt;0,05</b>	0,97	0,907	1,032	n.s.	1,25	0,735	1,765
45	<b>5,15</b>	2,066	8,233	n.s.	0,99	0,932	1,053	n.s.	1,89	0,563	3,217

Δ: relative Änderung des Blutflusses zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen; Fett dargestellt sind die zur BL signifikanten Werte.



**Abbildung 22:** Verlauf des kutanen Blutflusses während RIC.

Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

Zum Vergleich der durch RIC bewirkten Mikrozirkulationsänderung bei Gruppe C mit der Mikrozirkulationsänderung, die bei Gruppe B durch die Plexusanlage erfolgte, werden die Werte für Gruppe B hier zusätzlich im Verhältnis zur Ruhemessung vor Plexusanlage betrachtet (B1). Unter der Bezeichnung B2 sind die Werte im Vergleich zur Ruhemessung nach erfolgter Plexusanlage abgebildet.

In der Messung der kutanen Mikrozirkulation lässt sich anhand der Graphen erkennen, dass Gruppe B (B1) im Vergleich zur Kontrollgruppe bereits mit einer deutlich erhöhten Mikrozirkulation in die RIC Messung startet. Während der ersten Ischämie (5 min: B1: 5,22; KI: 2,113 – 8,327 vs. C: 1,35; KI: 0,971 – 1,729;  $p < 0,05$ ) und der dritten Reperfusion (40 min: B1: 4,96; KI: 2,044 – 7,869 vs. C: 1,25; KI: 0,735 – 1,765;  $p < 0,05$ ) sind die Unterschiede zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höher. Die Änderungen zur Baseline sind wie schon oben beschrieben nach Anlage der Plexusanästhesie an jedem Messpunkt signifikant.

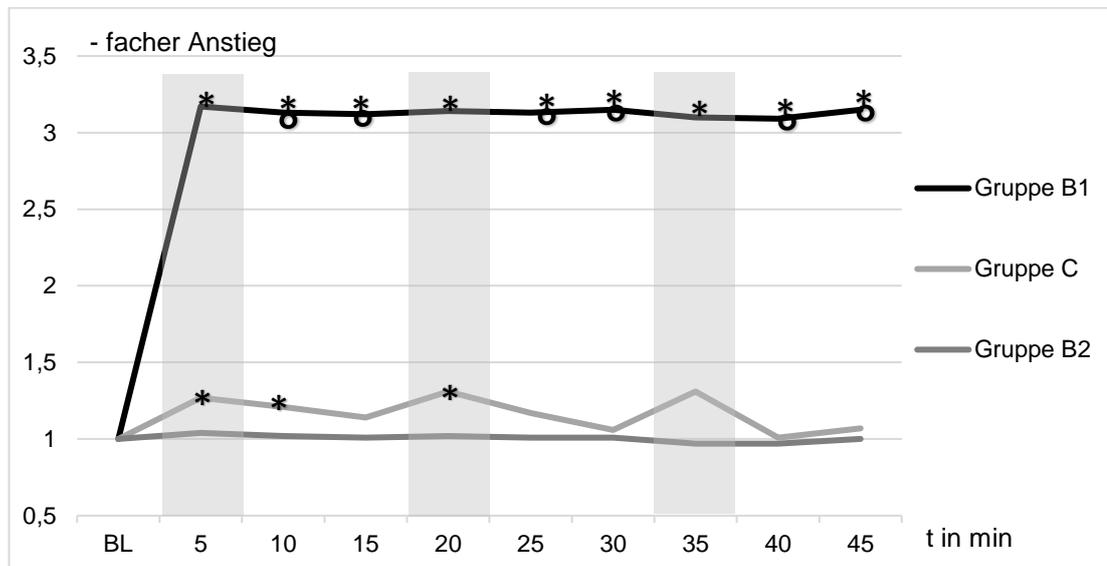
Zur Betrachtung der Mikrozirkulationsänderungen durch RIC in Gruppe B erfolgt, wie in den anderen Gruppen der Vergleich mit der Baselinemessung unmittelbar vor Beginn des RIC – Protokolls. Hier zeigt sich eine signifikante Reduktion zur Baseline während der zweiten Ischämie (20 min: 0,96; KI: 0,915 – 0,998;  $p < 0,05$ ). Während der ersten Reperfusion (10 min: B2: 0,97; KI: 0,917 – 1,024 vs. C: 1,75; KI: 1,39 – 2,361;  $p < 0,05$ ) und der zweiten Ischämiephase (20 min: B2: 0,96; KI: 0,915 – 0,998 vs. C: 1,96; KI: 1,127 – 1,793;  $p < 0,05$ ) sind die Änderungen signifikant niedriger, als im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### 4.2.3. BLUTFLUSS MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 13:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses

t in min	GRUPPE B					GRUPPE C		
	PLEXUS (B1)			RIC (B2)		Δ	95% KI	
	Δ	95% KI	p vs. C	Δ	KI		p vs. C	
Baseline	1			1		1		
5	<b>3,17</b>	1,476   4,867	n.s.	1,04	0,972   1,112	n.s.	<b>1,27</b>	1,022   1,518
10	<b>3,13</b>	1,461   4,806	<b>&lt;0,05</b>	1,02	0,989   1,055	n.s.	<b>1,21</b>	1,017   1,403
15	<b>3,12</b>	1,415   4,824	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,971   1,044	n.s.	1,14	0,955   1,325
20	<b>3,14</b>	1,435   4,852	n.s.	1,02	0,974   1,063	n.s.	<b>1,31</b>	1,022   1,598
25	<b>3,13</b>	1,432   4,825	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,958   1,068	n.s.	1,17	0,950   1,390
30	<b>3,15</b>	1,432   4,867	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,963   1,063	n.s.	1,06	0,891   1,229
35	<b>3,10</b>	1,341   4,860	n.s.	0,97	0,921   1,027	n.s.	1,31	0,891   1,729
40	<b>3,09</b>	1,337   4,838	<b>&lt;0,05</b>	0,97	0,901   1,036	n.s.	1,01	0,786   1,234
45	<b>3,15</b>	1,390   4,907	<b>&lt;0,05</b>	1,00	0,959   1,043	n.s.	1,07	0,836   1,304

Δ: relative Änderung des Blutflusses zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen; Fett dargestellt sind die zur BL signifikanten Werte.



**Abbildung 23:** Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses während RIC. Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

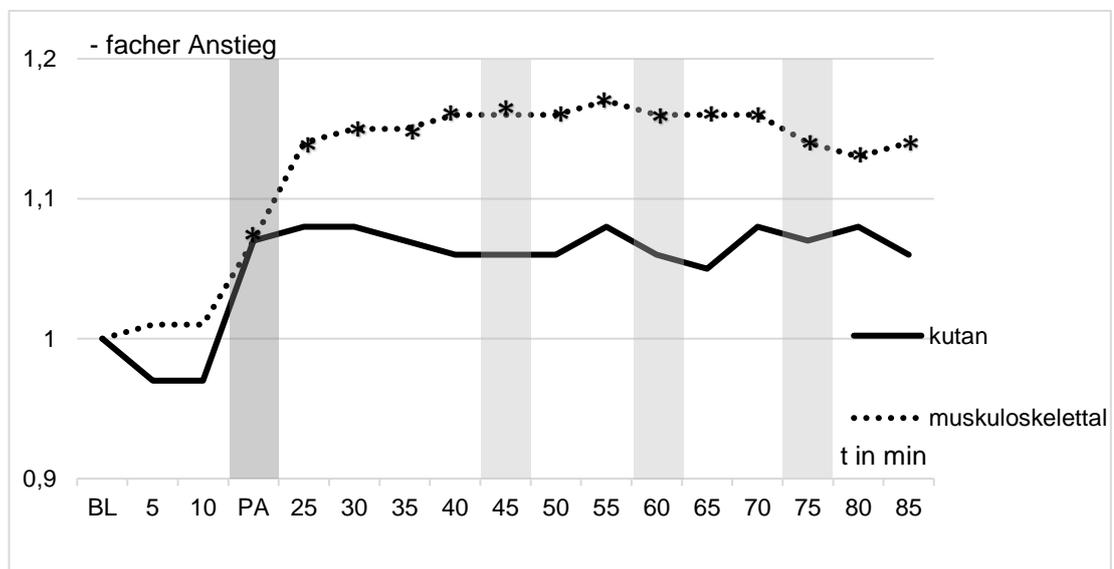
In der Messung mit der tiefen Sonde zeigt sich der oben beschriebene Trend noch deutlicher. Auch hier ist der Blutfluss in Gruppe B (B1) nach Plexusanästhesie während der gesamten Messung deutlich höher, als in der Kontrollgruppe. Selbst die höchsten Peaks von Gruppe C während der zweiten (20 min: C: 1,31; KI: 1,022 – 1,598 vs. B1: 3,14; KI: 1,435 – 4,852; n.s.) und dritten Ischämiephase (35 min: B1: 3,10; KI: 1,341 – 4,860 vs. C: 1,31; KI: 0,891 – 1,729; n.s.) erreichen den Blutfluss der Gruppe B nach Plexusanästhesie nicht. Allerdings zeigt sich, dass während der Peaks die Differenz zwischen Gruppe B nach Plexusanästhesie (B1) und der Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

#### 4.2.4. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B

**Tabelle 14:** Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppe B.

t in min	KUTAN				MUSKULOSKELETTAL			
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL
Baseline	1,00				1,00			
5	0,97	0,871	1,079	n.s.	1,01	0,916	1,109	n.s.
10	0,97	0,871	1,077	n.s.	1,01	0,918	1,099	n.s.
PA	1,07	0,969	1,166	n.s.	<b>1,07</b>	1,008	1,134	< 0,05
25	1,08	0,976	1,192	n.s.	<b>1,14</b>	1,072	1,209	< 0,05
30	1,08	0,955	1,203	n.s.	<b>1,15</b>	1,069	1,235	< 0,05
35	1,07	0,942	1,198	n.s.	<b>1,15</b>	1,066	1,227	< 0,05
40	1,06	0,956	1,168	n.s.	<b>1,16</b>	1,081	1,248	< 0,05
45	1,06	0,953	1,176	n.s.	<b>1,16</b>	1,079	1,250	< 0,05
50	1,06	0,947	1,182	n.s.	<b>1,16</b>	1,082	1,246	< 0,05
55	1,08	0,948	1,204	n.s.	<b>1,17</b>	1,089	1,249	< 0,05
60	1,06	0,951	1,175	n.s.	<b>1,16</b>	1,083	1,245	< 0,05
65	1,05	0,935	1,165	n.s.	<b>1,16</b>	1,077	1,251	< 0,05
70	1,08	0,971	1,195	n.s.	<b>1,16</b>	1,081	1,249	< 0,05
75	1,07	0,949	1,186	n.s.	<b>1,14</b>	1,069	1,221	< 0,05
80	1,08	0,964	1,197	n.s.	<b>1,13</b>	1,048	1,213	< 0,05
85	1,06	0,934	1,190	n.s.	<b>1,14</b>	1,070	1,219	< 0,05

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) zur. Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; dunkelgrau hinterlegt: die Plexusanlage (PA); hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 24:** Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit aufgetragen. Ischämiephasen (5min) sind durch hellgraue Balken hervorgehoben. Die Plexusanlage (PA) ist durch einen dunkelgrauen Balken gekennzeichnet. \* signifikante Änderung zur BL.

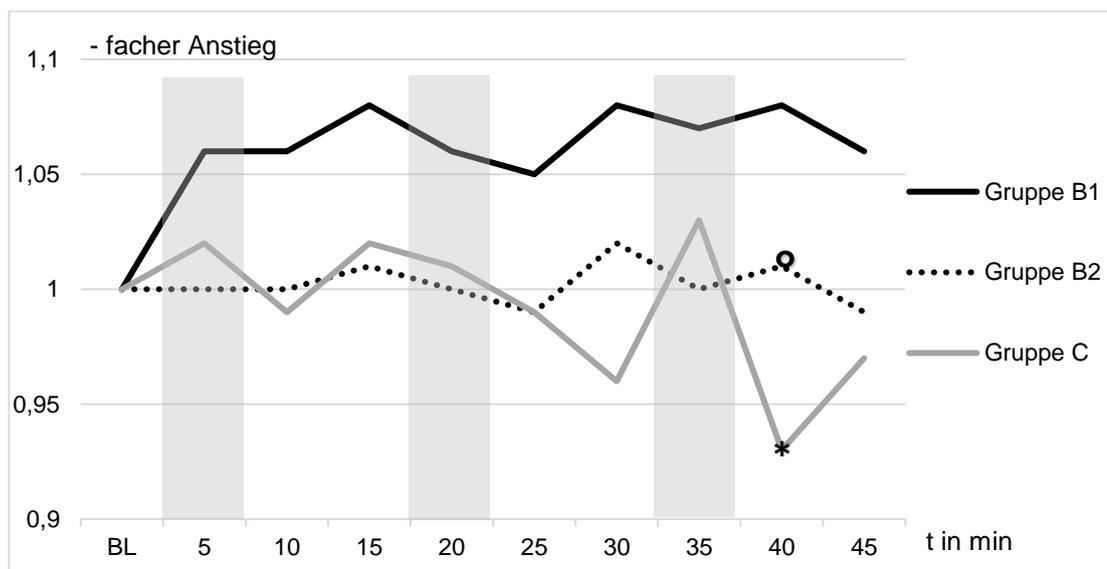
Die Messungen der Gewebesauerstoffsättigung zeigen durch die Plexusanlage einen Anstieg. In der kutanen Messung wird allerdings keine statistische Signifikanz erreicht. In der muskuloskelettalen Messung kommt es jedoch bereits unmittelbar nach Setzen der Plexusanästhesie (PA) zu einem signifikanten Anstieg auf 107% (PA: 1,07; KI: 1,01 – 1,13;  $p < 0,05$ ). Über die gesamte Messung erreicht die muskuloskelettale Gewebesauerstoffsättigung während der ersten Reperfusionphase ihr globales Maximum von 117% (55 min: 1,17; KI: 1,09 – 1,25;  $p < 0,05$ ). Am Endpunkt ist ein Anstieg von 14% in dieser Messung zu verzeichnen (85 min: 1,14; KI: 1,07 – 1,22;  $p < 0,05$ ). Zwischen den beiden Messtiefen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede über die gesamte Messung.

## 4.2.5. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG KUTAN DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 15:** Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppen B und C.

t in min	GRUPPE B						GRUPPE C				
	PLEXUS (B1)			RIC (B2)			Δ	95% KI			
	Δ	95% KI	p vs. C	Δ	95% KI	p vs. C					
Baseline	1			1			1,00				
5	1,06	0,953	1,176	n.s.	1,00	0,982	1,020	n.s.	1,02	0,938	1,109
10	1,06	0,947	1,182	n.s.	1,00	0,978	1,020	n.s.	0,99	0,937	1,041
15	1,08	0,948	1,204	n.s.	1,01	0,982	1,032	n.s.	1,02	0,943	1,100
20	1,06	0,951	1,175	n.s.	1,00	0,980	1,019	n.s.	1,01	0,927	1,091
25	1,05	0,935	1,165	n.s.	0,99	0,952	1,025	n.s.	0,99	0,912	1,078
30	1,08	0,971	1,195	n.s.	1,02	0,990	1,050	n.s.	0,96	0,894	1,036
35	1,07	0,949	1,186	n.s.	1,00	0,980	1,023	n.s.	1,03	0,932	1,132
40	1,08	0,964	1,197	n.s.	<b>1,01</b>	0,993	1,037	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,93</b>	0,870	0,987
45	1,06	0,934	1,190	n.s.	0,99	0,962	1,025	n.s.	0,97	0,903	1,029

Δ: relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 25:** Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung während RIC. Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

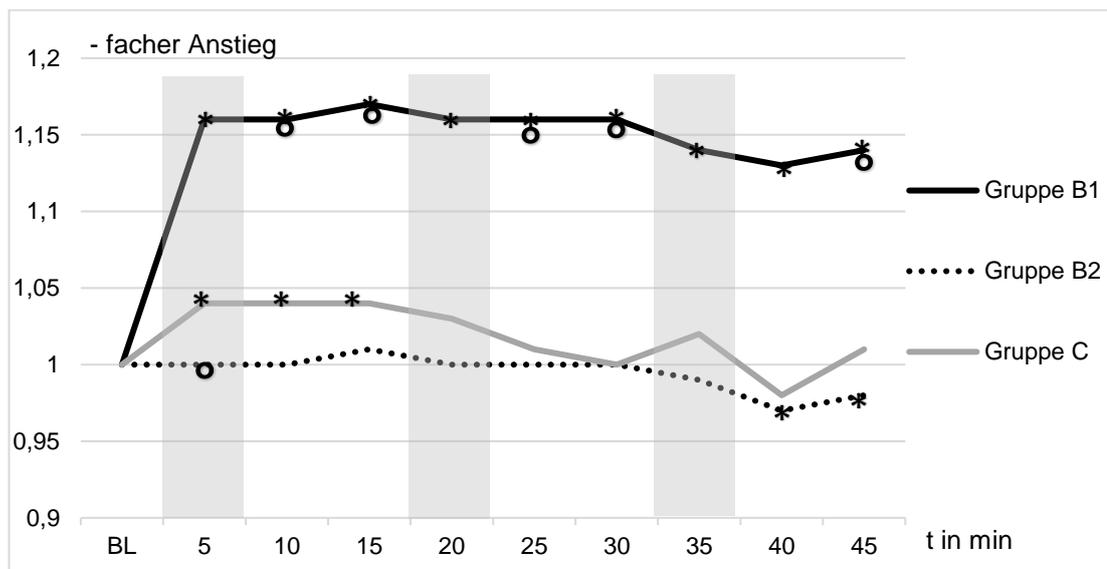
In der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung lassen sich nur geringe Änderungen sowohl durch Plexusanästhesie (B1) als auch durch RIC (B2) messen. Zwar zeigt sich nach Plexusanästhesie trendmäßig eine erhöhte Gewebesauerstoffsättigung (30min: B1: 1,08; KI: 0,971 – 1,195; vs. C: 0,96; KI: 0,894 – 1,036; n.s.), diese erreicht jedoch keine statistische Signifikanz zur Baseline oder zur Kontrollgruppe. RIC führt nach Plexusanästhesie (B2) auch zu keiner statistisch signifikanten Änderung zur Baseline. Jedoch zeigt sich in der dritten Reperfusionphase ein statistisch signifikant höherer Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe (40 min: B2: 1,01; KI: 0,993 – 1,037; vs. C: 0,93; KI: 0,870 – 0,987;  $p < 0,05$ ). In der Kontrollgruppe wurde, wie schon zuvor beschrieben, eine Reduktion zur Baseline der Gewebesauerstoffsättigung um 7% während der dritten Reperfusionphase gemessen (40min: 0,93; KI: 0,870 – 0,987;  $p < 0,05$ ).

## 4.2.6. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 16:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung der Gruppen B und C.

t in min	GRUPPE B					GRUPPE C	
	PLEXUS (B1)			RIC (B2)		Δ	95% KI
Δ	95% KI	p vs. C	Δ	95% KI	p vs. C		
Baseline	1			1		1,00	
5	<b>1,16</b>	1,079 1,250	n.s.	1,00	0,986 1,013	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,04</b> 1,017 1,055
10	<b>1,16</b>	1,082 1,246	<b>&lt;0,05</b>	1,00	0,984 1,017	n.s.	<b>1,04</b> 1,002 1,080
15	<b>1,17</b>	1,089 1,249	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,983 1,029	n.s.	<b>1,04</b> 1,010 1,078
20	<b>1,16</b>	1,083 1,245	n.s.	1,00	0,978 1,024	n.s.	<b>1,03</b> 0,959 1,093
25	<b>1,16</b>	1,077 1,251	<b>&lt;0,05</b>	1,00	0,975 1,024	n.s.	1,01 0,976 1,053
30	<b>1,16</b>	1,081 1,249	<b>&lt;0,05</b>	1,00	0,978 1,023	n.s.	1,00 0,923 1,077
35	<b>1,14</b>	1,069 1,221	n.s.	0,99	0,962 1,009	n.s.	<b>1,02</b> 0,943 1,091
40	<b>1,13</b>	1,048 1,213	n.s.	0,97	0,938 1,009	n.s.	0,98 0,898 1,057
45	<b>1,14</b>	1,070 1,219	<b>&lt;0,05</b>	0,98	0,965 1,005	n.s.	1,01 0,971 1,054

Δ: relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 26:** Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung während RIC.

Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t in min). Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

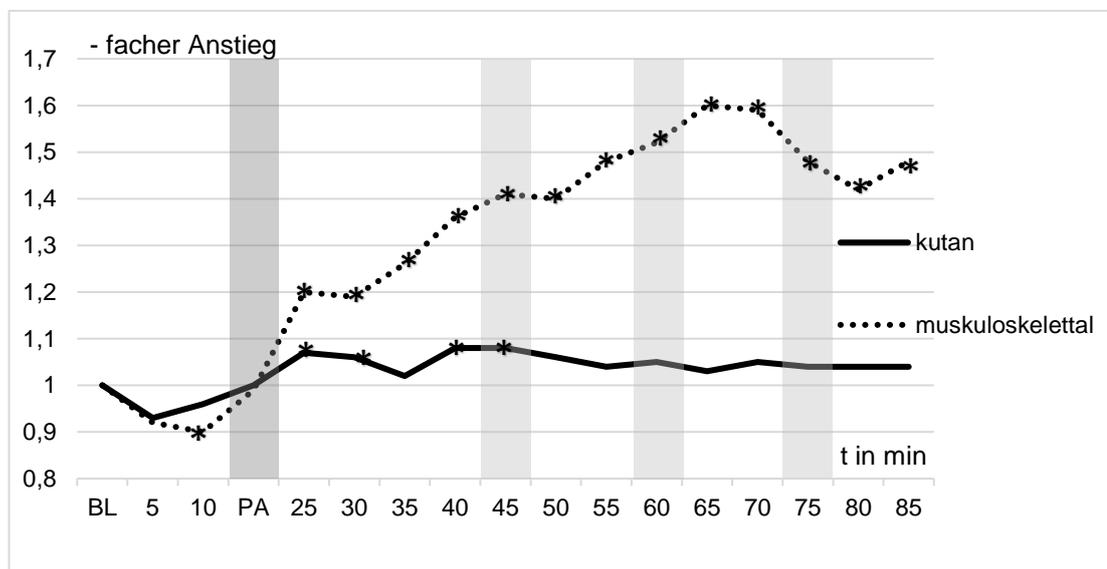
In der muskuloskelettalen Messung zeigte sich bei Gruppe B nach Plexusanästhesie (B1) ein signifikanter Anstieg zur Baseline, welcher über die ganze Messung anhält. Das Maximum wird während der ersten Ischämiephase erreicht (15 min: 1,17; KI: 1,089 – 1,249;  $p < 0,05$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe sind die Gewebesauerstoffsättigung während der ersten (z.B.: 15min: B1: 1,17; KI: 1,089- 1,249; vs. C: 1,04; KI: 1,010 – 1,078;  $p < 0,05$ ), zweiten (z.B.: 30min: B1: 1,16; KI: 1,081 – 1,249; vs. C: 1,00; KI: 0,923 – 1,077;  $p < 0,05$ ) und dritten Reperfusionsphasen (45min: B1: 1,14; KI: 1,070 – 1,219; vs. C: 0,985; KI: 0,971 – 1,054;  $p < 0,05$ ) signifikant höher. Während der Ischämiephasen sind die bei Gruppe C gemessenen Werte jedoch so erhöht, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen B1 und C mehr gemessen werden kann. Die Änderungen in Gruppe B während RIC (B2) zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Wert während der ersten Ischämiephase (1min; B2: 1,00; KI: 0,986 – 1,013; vs. C: 1,04; KI: 1,017 – 1,055;  $p < 0,05$ ). In Gruppe C zeigt sich während der ersten Ischämie (15 min: 1,04; KI: 1,017 – 1,055;  $p < 0,05$ ) und während der folgenden Ischämiephase (z.B.: 15 min: 1,04; KI: 1,010 – 1,078;  $p < 0,05$ ) eine signifikante Erhöhung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline in der muskuloskelettalen Messung.

## 4.2.7. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN UND MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPE B

**Tabelle 17:** Ergebnisse der kutanen und muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppe B.

t in min	KUTAN				MUSKULOSKELETTAL				p K vs. M
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	
Baseline	1,00				1,00				
5	0,93	0,877	0,983	n.s.	0,92	0,806	1,032	n.s.	n.s.
10	0,96	0,918	1,011	n.s.	<b>0,90</b>	0,818	0,990	<b>&lt; 0.05</b>	n.s.
PA	1,00	0,951	1,054	n.s.	0,99	0,918	1,057	n.s.	n.s.
25	<b>1,07</b>	1,018	1,114	<b>&lt; 0.05</b>	<b>1,20</b>	1,025	1,368	<b>&lt; 0.05</b>	n.s.
30	<b>1,06</b>	1,008	1,113	<b>&lt; 0.05</b>	<b>1,19</b>	1,065	1,305	<b>&lt; 0.05</b>	n.s.
35	1,02	0,941	1,105	n.s.	<b>1,26</b>	1,127	1,392	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
40	<b>1,08</b>	1,032	1,135	<b>&lt; 0.05</b>	<b>1,36</b>	1,206	1,504	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
45	<b>1,08</b>	1,023	1,135	<b>&lt; 0.05</b>	<b>1,41</b>	1,223	1,602	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
50	1,06	0,997	1,122	n.s.	<b>1,40</b>	1,239	1,562	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
55	1,04	0,992	1,095	n.s.	<b>1,48</b>	1,327	1,628	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
60	1,05	0,990	1,111	n.s.	<b>1,52</b>	1,367	1,674	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
65	1,03	0,972	1,086	n.s.	<b>1,60</b>	1,313	1,886	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
70	1,05	0,989	1,110	n.s.	<b>1,59</b>	1,306	1,882	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
75	1,04	0,983	1,094	n.s.	<b>1,48</b>	1,349	1,617	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
80	1,04	0,986	1,104	n.s.	<b>1,42</b>	1,257	1,589	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
85	1,04	0,986	1,098	n.s.	<b>1,48</b>	1,326	1,641	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; dunkelgrau hinterlegt: die Plexusanlage (PA); hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 27:** Verlauf der relativen Hämoglobinmenge von Gruppe B während der Plexusanlage und RIC.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5min) sind durch hellgraue Balken hervorgehoben. Die Plexusanlage (PA) ist durch einen dunkelgrauen Balken gekennzeichnet. \* signifikante Änderung zur BL.

Nach Plexusanlage zeigt sich in der kutanen Messung ein signifikanter Anstieg, welcher bis auf ein globales Maximum von 1,08 (40 min; KI: 1,03 – 1,13;  $p < 0,05$ ) ansteigt. Während RIC sind jedoch keine statistisch signifikanten Änderungen zur Baseline mehr messbar. In der muskuloskelettalen Messung dagegen zeigt sich ein signifikanter Anstieg unmittelbar nach der Plexusanästhesie (25 min: 1,20; KI: 1,02 – 1,37;  $p < 0,05$ ), welcher während RIC weiter ansteigt und ein globales Maximum von 1,60 nach 65 Minuten erreicht (KI: 1,31 – 1,89;  $p < 0,05$ ). Am Endpunkt zeigt sich hier ein Anstieg von 48% (85 min: 1,48; KI: 1,33 – 1,64;  $p < 0,05$ ).

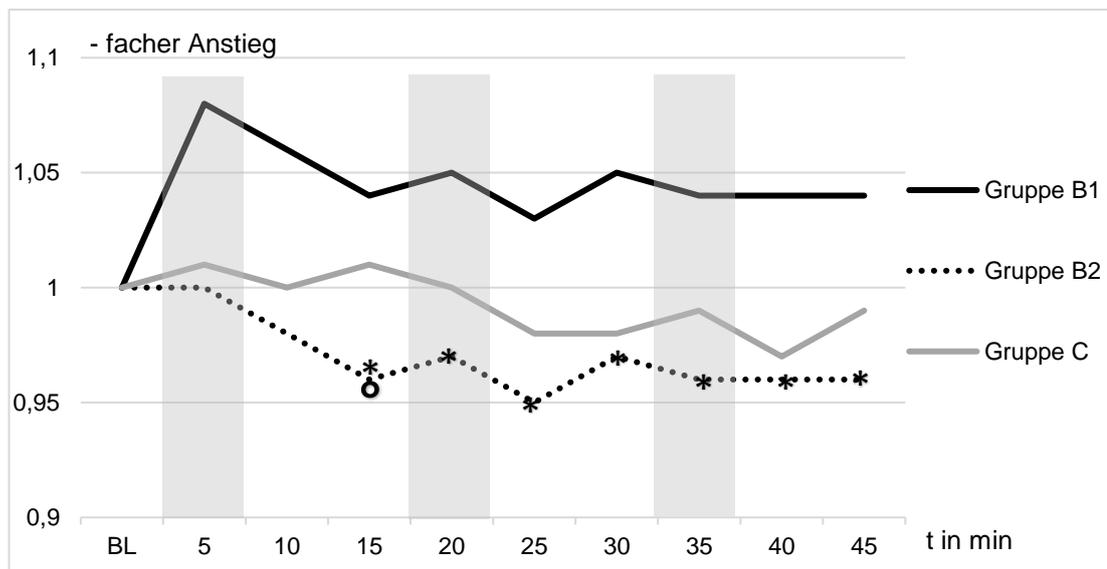
Im Vergleich zwischen den beiden Messtiefen ist der Anstieg in der muskuloskelettalen Messung (mM) ab Minute 35 signifikant, höher als der Wert in der kutanen Messung (kM) (35 min: mM: 1,02; KI: 0,94 – 1,11; vs. kM: 1,26; KI: 1,13 – 1,39;  $p < 0,05$ ). Dieser Unterschied bleibt über die gesamte weitere Messung statistisch signifikant.

## 4.2.8. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE KUTAN DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 18:** Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppen B und C.

t in min	GRUPPE B						GRUPPE C				
	PLEXUS (B1)			RIC (B2)			Δ	95% KI			
	Δ	95% KI	p vs. C	Δ	95% KI	p vs. C					
Baseline	1			1			1,00				
5	<b>1,08</b>	1,023	1,135	n.s.	1,00	0,982	1,009	n.s.	1,01	0,961	1,052
10	1,06	0,997	1,122	n.s.	0,98	0,946	1,010	n.s.	1,00	0,975	1,018
15	1,04	0,992	1,095	n.s.	<b>0,96</b>	0,938	0,991	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,992	1,037
20	1,05	0,990	1,111	n.s.	<b>0,97</b>	0,944	0,995	n.s.	1,00	0,973	1,025
25	1,03	0,972	1,086	n.s.	<b>0,95</b>	0,916	0,986	n.s.	0,98	0,946	1,019
30	1,05	0,989	1,110	n.s.	<b>0,97</b>	0,943	0,993	n.s.	0,98	0,948	1,015
35	1,04	0,983	1,094	n.s.	<b>0,96</b>	0,928	0,992	n.s.	0,99	0,964	1,026
40	1,04	0,986	1,104	n.s.	<b>0,96</b>	0,937	0,992	n.s.	0,97	0,950	1,000
45	1,04	0,986	1,098	n.s.	<b>0,96</b>	0,939	0,985	n.s.	0,99	0,957	1,016

Δ: relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 28:** Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge während RIC. Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t). Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe C) zeigt sich bei Gruppe B nach Plexusanästhesie (B1) in der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge (rHB) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Durch RIC kommt es in Gruppe B (B2) zu einem statistisch signifikanten Abfall der rHB ab Minute 15 (0,96; KI: 0,938 – 0,991;  $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Baseline. Während der gesamten weiteren Messung lässt sich durch RIC eine signifikant erniedrigte rHB messen.

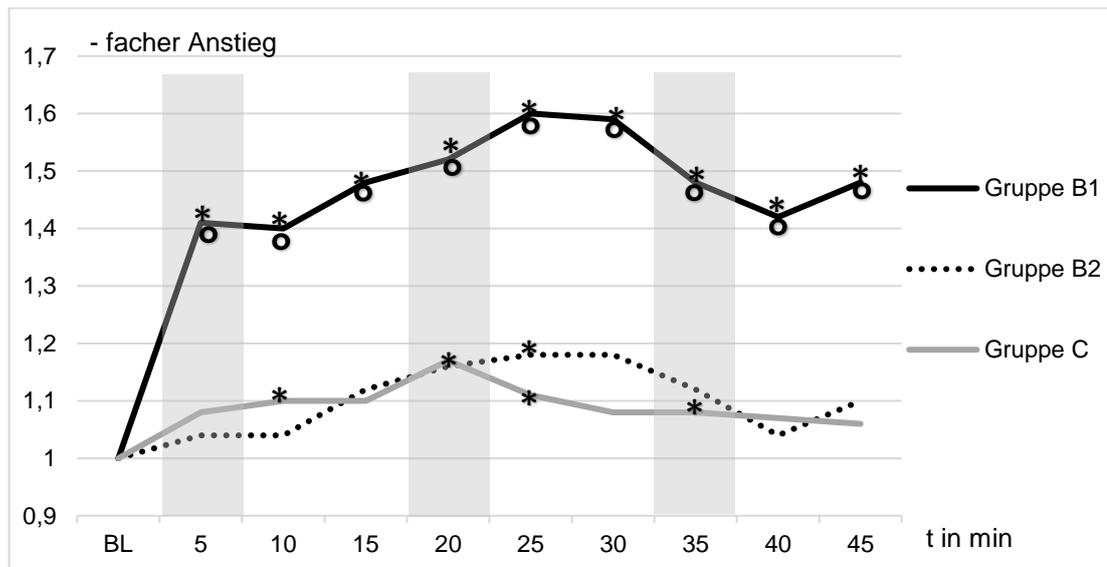
Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigt sich in Gruppe B durch RIC (B2) eine statistisch signifikant niedrigere rHB während der ersten Reperfusionphase (15 min: B2: 0,96; KI: 0,938 – 0,991 vs. C: 1,01; KI: 0,992 – 1,037;  $p < 0,05$ ).

## 4.2.9. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE MUSKULOSKELETTAL DER GRUPPEN B UND C

**Tabelle 19:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge der Gruppen B und C.

t in min	GRUPPE B					GRUPPE C				
	PLEXUS (B1)			RIC (B2)		RIC (B2)				
	$\Delta$	95% KI	p vs. C	$\Delta$	95% KI	p vs. C	$\Delta$	95% KI		
Baseline	1			1			1,00			
5	<b>1,41</b>	1,223 1,602	<b>&lt;0,05</b>	1,04	0,981 1,105	n.s.	1,08	0,984 1,184		
10	<b>1,40</b>	1,239 1,562	<b>&lt;0,05</b>	1,04	0,990 1,088	n.s.	<b>1,10</b>	1,028 1,176		
15	<b>1,48</b>	1,327 1,628	<b>&lt;0,05</b>	1,12	0,969 1,273	n.s.	1,10	0,993 1,200		
20	<b>1,52</b>	1,367 1,674	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,16</b>	1,002 1,315	n.s.	<b>1,17</b>	1,054 1,281		
25	<b>1,60</b>	1,313 1,886	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,18</b>	1,009 1,345	n.s.	<b>1,11</b>	1,018 1,208		
30	<b>1,59</b>	1,306 1,882	<b>&lt;0,05</b>	1,18	0,997 1,358	n.s.	1,08	0,989 1,179		
35	<b>1,48</b>	1,349 1,617	<b>&lt;0,05</b>	1,12	0,970 1,266	n.s.	<b>1,08</b>	1,002 1,150		
40	<b>1,42</b>	1,257 1,589	<b>&lt;0,05</b>	1,04	0,962 1,121	n.s.	1,07	0,984 1,148		
45	<b>1,48</b>	1,326 1,641	<b>&lt;0,05</b>	1,10	0,988 1,210	n.s.	1,06	0,985 1,125		

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; hellgrau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 29:** Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge während RIC.

Dargestellt sind die relativen Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t). Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert signifikante Änderungen zu BL. ° markiert signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Gruppe C).

In der muskuloskelettalen Messung zeigt sich wie oben beschrieben ein statistisch signifikanter starker Anstieg der relativen Hämoglobinmenge in Gruppe B nach Plexus. Gruppe B (B1) zeigt hier ab der ersten Ischämie statistisch signifikant höhere rHB-Werte als in der Kontrollgruppe (z.B. 5 min: B1: 1,41; KI: 1,223 – 1,602 vs. C: 1,105; KI: 0,984 – 1,184;  $p < 0,05$ ).

Durch RIC lässt sich die relative Hämoglobinmenge nochmals signifikant steigern und erreicht während der zweiten Ischämie (20 min: 1,16; KI: 1,002 – 1,315;  $p < 0,05$ ) und während der zweiten Reperfusionphase (25 min: 1,18; KI: 1,009 – 1,345;  $p < 0,05$ ) signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur Baseline.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen sich durch RIC jedoch keine statistisch signifikanten Änderungen der rHB bei Gruppe B.

### 4.3. RAUCHVERHALTEN

Zur Untersuchung des Zigarettenrauchens als möglichen Einflussfaktor auf die gemessene Mikrozirkulationsverbesserungen bei Remote Ischemic Conditioning wurden die Ergebnisse der Gruppe A und C zusammengefasst und in Raucher und Nichtraucher aufgeteilt. Der Anteil von Gruppe A und C zeigt keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen Nichtraucher und Raucher.

**Tabelle 20:** Verteilung des Rauchverhaltens in den Gruppen A und C.

Rauchverhalten	GRUPPE A (n=15)	GRUPPE C (n=15)	GRUPPE A & C (n=30)
Nichtraucher	9	8	17
Raucher	6	7	13

**Tabelle 21:** Demographie in Bezug auf das Rauchverhalten

	RAUCHER (n=13)	NICHTRAUCHER (n=17)	p R vs. NR
Alter in MW (95% KI)	38 (32,91 – 43,10)	37,29 (33,04 – 41,55)	n.s.
Frauenanteil	23 %	53%	n.s.*
BMI in MW (95% KI)	26 (24,26 – 28,48)	25 (22,60 – 27,66)	n.s.
Verteilung A/C	6/7	9/8	n.s.*

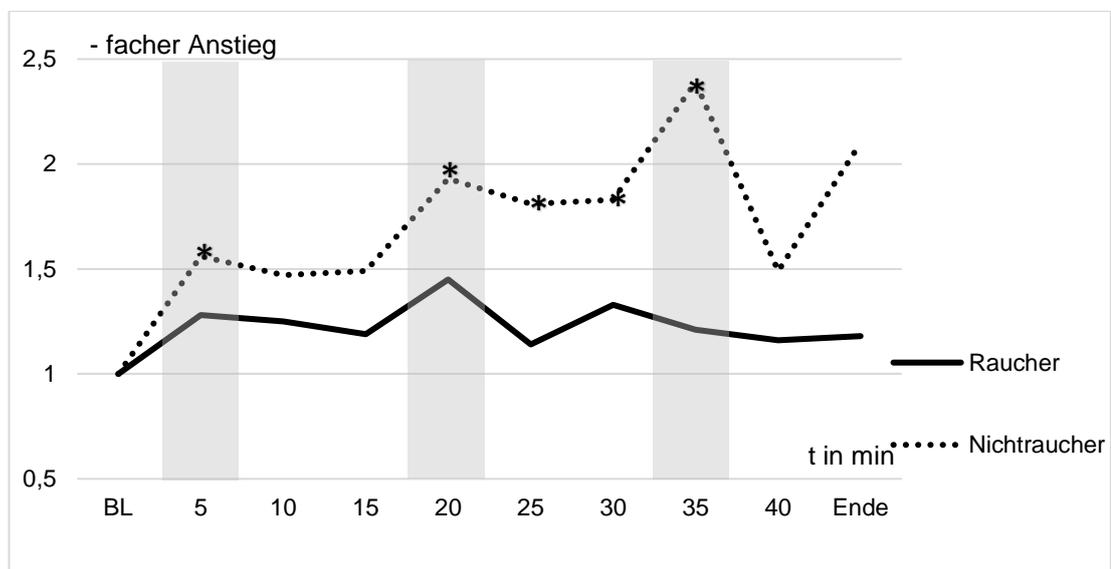
KI: Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; n.s.: nicht signifikant; \*Chi<sup>2</sup>-Test

### 3.3.1. BLUTFLUSS

**Tabelle 22:** Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI	p vs. BL	p N vs. NR	
Baseline	1,00				1,00				
5	1,28	0,944	1,612	n.s.	1,56	1,161	1,961	<0,05	n.s.
10	1,25	0,828	1,675	n.s.	1,47	0,998	1,950	n.s.	n.s.
15	1,19	0,842	1,546	n.s.	1,49	0,927	2,056	n.s.	n.s.
20	1,45	0,992	1,912	n.s.	1,93	1,200	2,655	<0,05	n.s.
25	1,14	0,842	1,434	n.s.	1,81	1,170	2,449	<0,05	n.s.
30	1,33	0,846	1,808	n.s.	1,83	1,146	2,522	<0,05	n.s.
35	1,21	0,953	1,462	n.s.	2,39	1,352	3,423	<0,05	n.s.
40	1,16	0,804	1,512	n.s.	1,49	0,785	2,194	n.s.	n.s.
45	1,18	0,699	1,654	n.s.	2,10	0,922	3,274	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



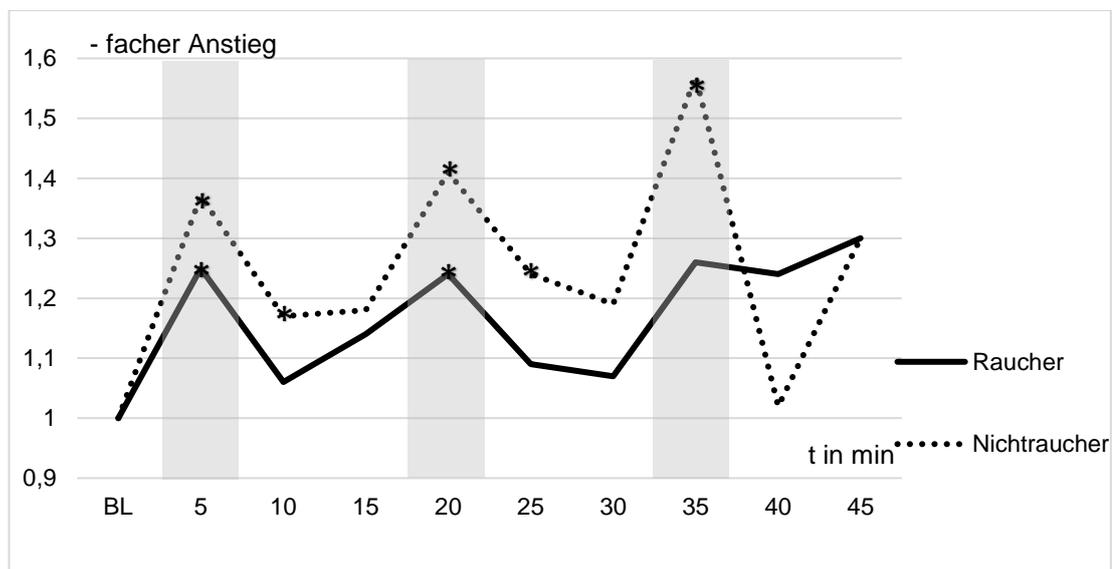
**Abbildung 30:** Verlauf des kutanen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

**Tabelle 23:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,25	1,086	1,411	<0,05	1,37	1,089	1,645	<0,05	n.s.
10	1,06	0,879	1,246	n.s.	1,17	1,012	1,334	<0,05	n.s.
15	1,14	0,958	1,327	n.s.	1,18	0,903	1,453	n.s.	n.s.
20	1,24	1,063	1,422	<0,05	1,41	1,043	1,776	<0,05	n.s.
25	1,09	0,889	1,299	n.s.	1,24	1,001	1,487	<0,05	n.s.
30	1,07	0,893	1,246	n.s.	1,19	0,876	1,497	n.s.	n.s.
35	1,26	0,982	1,548	n.s.	1,57	1,071	2,069	<0,05	n.s.
40	1,24	0,698	1,791	n.s.	1,02	0,801	1,238	n.s.	n.s.
45	1,30	0,476	2,114	n.s.	1,30	0,951	1,658	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur. Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 31:** Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

Insbesondere während der Ischämiezeiten, aber auch während der zweiten Reperfusionphase zeigt die Gruppe der Nichtraucher im Vergleich zu den Rauchern in der kutanen Messung des Blutflusses eine deutlich stärkere Dynamik nach RIC. Die Nichtraucher erreichen während aller drei Ischämiezeiten (5min: 1,56; KI: 1,161 – 1,961; 20 min: 1,93; KI: 1,200 – 2,655; 35 min: 2,39; KI: 1,352 – 3,423;  $p < 0,05$ ) und während der zweiten Reperfusionphase (25 min: 1,83; KI 1,146 – 2,522;  $p < 0,05$ ) zur Baseline signifikant erhöhte Werte. In der Gruppe der Raucher sind über die gesamte Messung keine signifikanten Änderungen zur Baseline messbar. Trotz deutlich unterschiedlicher Dynamik erreichen die Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz.

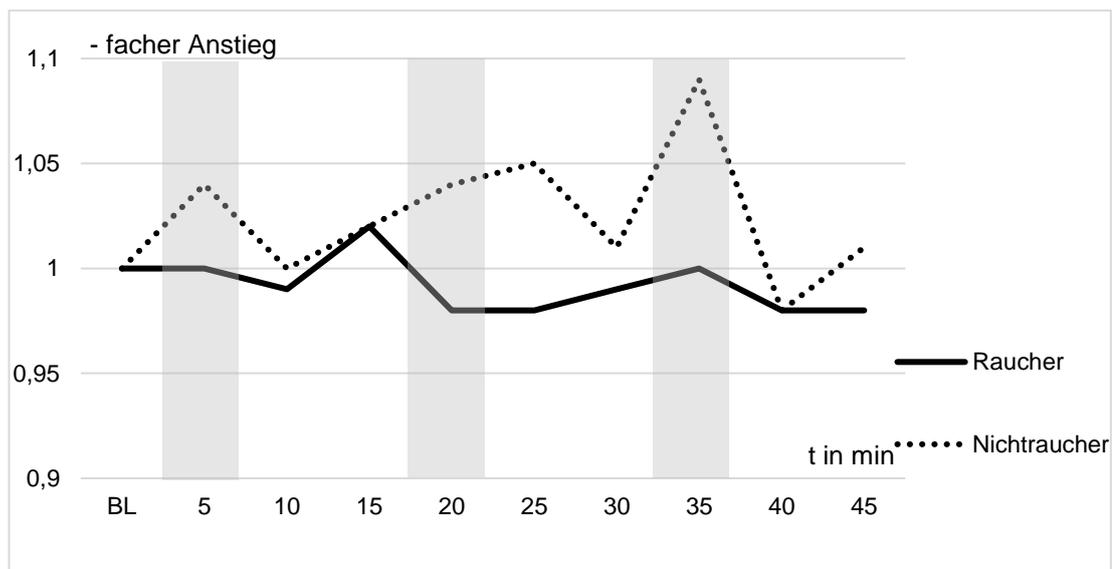
In der muskuloskelettalen Messung zeigen sich ebenso wie in der kutanen Messung signifikant erhöhte Werte zur Baseline bei den Nichtrauchern während aller drei Ischämiephasen (5 min: 1,37; KI: 1,089 – 1,645; 20 min: 1,41; KI: 1,043 – 1,776; 35 min: 1,57; KI: 1,071 – 2,069;  $p < 0,05$ ). Außerdem sind hier auch in der ersten und zweiten Reperfusionphase (10 min: 1,17; KI: 1,012 – 1,334; 25 min: 1,24; KI: 1,001 – 1,487;  $p < 0,05$ ) signifikante Änderungen zur Baseline messbar. Bei der Gruppe der Raucher lässt sich lediglich während der ersten und zweiten Ischämie eine signifikante Erhöhung zur Baseline messen (5 min: 1,25; KI: 1,086 – 1,411; 20 min: 1,24; KI: 1,063 – 1,422;  $p < 0,05$ ). Auch in der muskuloskelettalen Messung erreichen die Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Rauchern keine statistische Signifikanz.

### 3.3.2. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

**Tabelle 24:** Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,00	0,928	1,081	n.s.	1,04	0,983	1,095	n.s.	n.s.
10	0,99	0,938	1,032	n.s.	1,00	0,966	1,038	n.s.	n.s.
15	1,02	0,961	1,073	n.s.	1,02	0,975	1,071	n.s.	n.s.
20	0,98	0,926	1,041	n.s.	1,04	0,986	1,096	n.s.	n.s.
25	0,98	0,916	1,037	n.s.	1,05	0,995	1,114	n.s.	n.s.
30	0,99	0,911	1,071	n.s.	1,01	0,956	1,065	n.s.	n.s.
35	1,00	0,935	1,064	n.s.	1,09	1,000	1,176	n.s.	n.s.
40	0,98	0,928	1,030	n.s.	0,98	0,901	1,063	n.s.	n.s.
45	0,98	0,919	1,047	n.s.	1,01	0,946	1,074	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



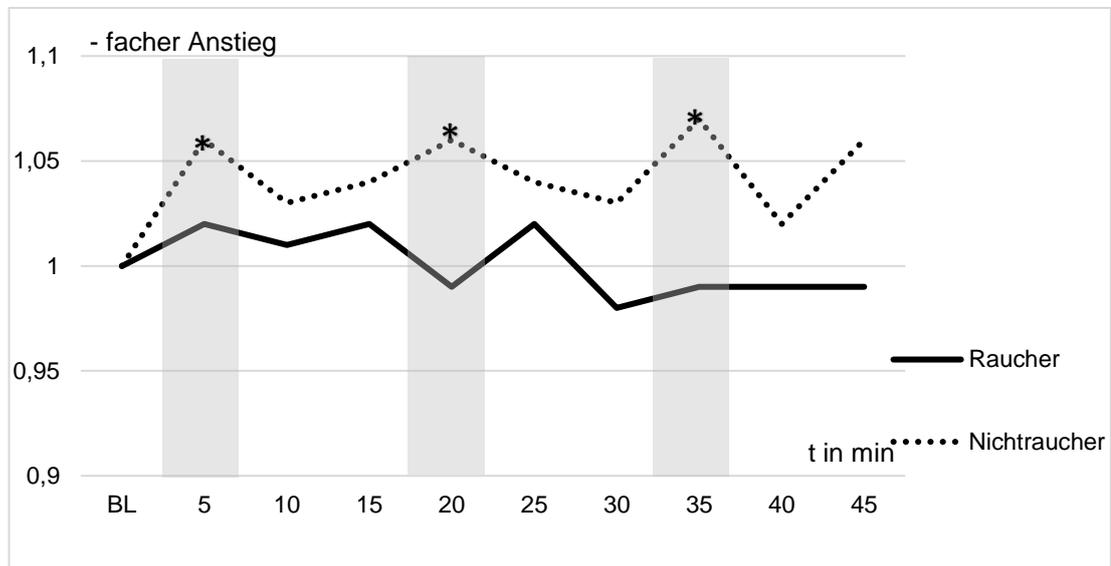
**Abbildung 32:** Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben.

**Tabelle 25:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,02	0,996	1,042	n.s.	1,06	1,013	1,109	<0,05	n.s.
10	1,01	0,964	1,049	n.s.	1,03	0,996	1,055	n.s.	n.s.
15	1,02	0,998	1,049	n.s.	1,04	0,988	1,084	n.s.	n.s.
20	0,99	0,920	1,065	n.s.	1,06	1,006	1,107	<0,05	n.s.
25	1,02	0,990	1,045	n.s.	1,04	0,991	1,082	n.s.	n.s.
30	0,98	0,920	1,037	n.s.	1,03	0,958	1,100	n.s.	n.s.
35	0,99	0,926	1,055	n.s.	1,07	1,002	1,134	<0,05	n.s.
40	0,99	0,930	1,056	n.s.	1,02	0,950	1,090	n.s.	n.s.
Ende	0,99	0,916	1,056	n.s.	1,06	0,986	1,134	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 33:** Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

In der Messung der Gewebesauerstoffsättigung lassen sich in der kutanen Messung bei beiden Gruppen keine signifikante Änderung zur Baseline über die gesamte Messung darstellen. Zwar liegen die Werte der Nichtraucher während der gesamten Messperiode oberhalb denen der Raucher, jedoch sind die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

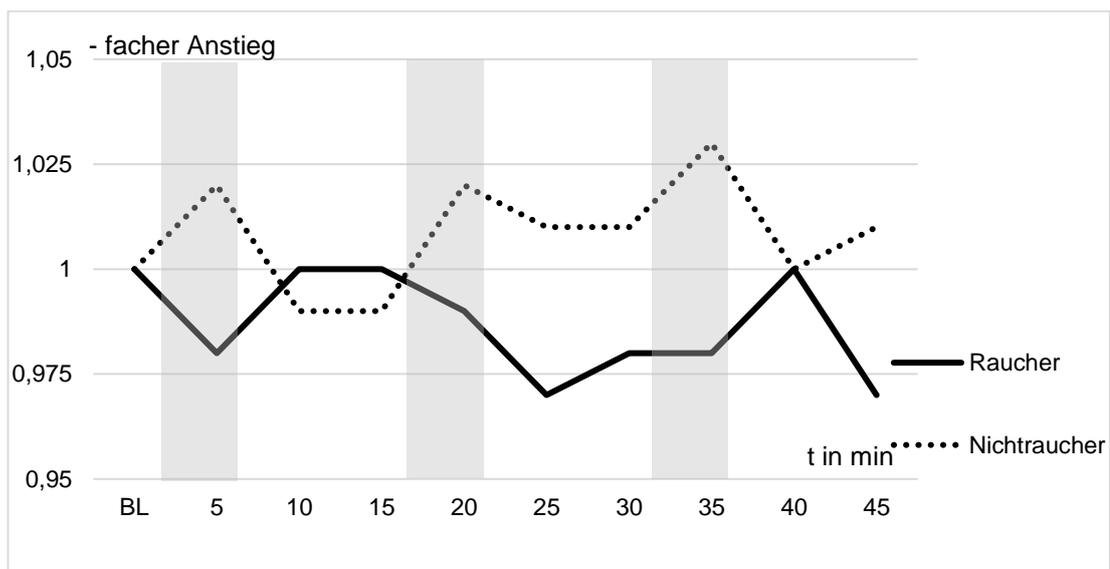
In der muskuloskelettalen Messung zeigt sich in der Gruppe der Nichtraucher ein signifikanter Anstieg der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline durch RIC in allen drei Ischämiephasen (5 min: 1,06; KI: 1,013 – 1,109; 20 min: 1,06; KI: 1,006 – 1,107; 35 min: 1,07; KI: 1,07; KI: 1,002 – 1,134;  $p < 0,05$ ). In der Gruppe der Raucher dagegen kann über den gesamten Verlauf keine signifikante Änderung zur Baseline gemessen werden. Auch hier erreichen trotz deutlich unterschiedlicher Dynamik die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern im direkten Vergleich keine statistische Signifikanz.

### 3.3.3. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE

**Tabelle 26:** Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	0,98	0,932	1,032	n.s.	1,02	0,999	1,031	n.s.	n.s.
10	1,00	0,974	1,021	n.s.	0,99	0,964	1,011	n.s.	n.s.
15	1,00	0,985	1,024	n.s.	0,99	0,950	1,038	n.s.	n.s.
20	0,99	0,961	1,013	n.s.	1,02	0,993	1,046	n.s.	n.s.
25	0,97	0,928	1,005	n.s.	1,01	0,970	1,040	n.s.	n.s.
30	0,98	0,940	1,023	n.s.	1,01	0,972	1,056	n.s.	n.s.
35	0,98	0,952	1,014	n.s.	1,03	0,994	1,058	n.s.	n.s.
40	1,00	0,965	1,025	n.s.	1,00	0,968	1,040	n.s.	n.s.
45	0,97	0,936	1,011	n.s.	1,01	0,979	1,050	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



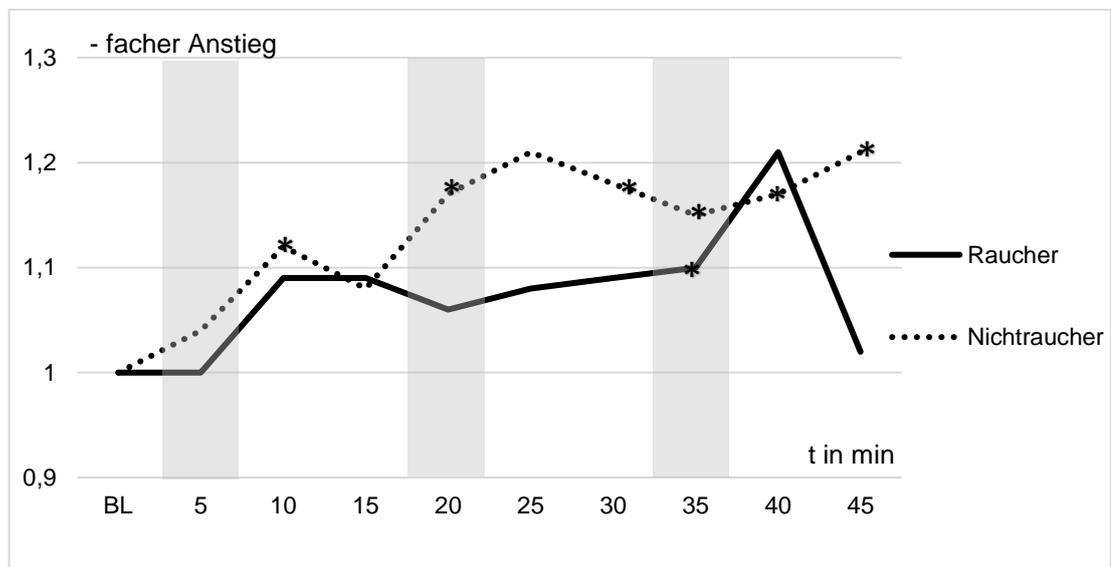
**Abbildung 34:** Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben.

**Tabelle 27:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	RAUCHER				NICHTRAUCHER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,00	0,923	1,074	n.s.	1,04	0,987	1,097	n.s.	n.s.
10	1,09	1,013	1,159	<b>&lt;0,05</b>	1,12	1,005	1,232	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
15	1,09	0,987	1,197	n.s.	1,08	0,988	1,179	n.s.	n.s.
20	1,06	0,963	1,150	n.s.	1,17	1,068	1,264	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,08	1,000	1,164	n.s.	1,21	0,986	1,435	n.s.	n.s.
30	1,09	0,993	1,190	n.s.	1,18	1,031	1,324	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
35	1,10	1,014	1,184	<b>&lt;0,05</b>	1,15	1,045	1,253	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
40	1,21	0,890	1,521	n.s.	1,17	1,051	1,286	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
45	1,02	0,947	1,099	n.s.	1,21	1,067	1,362	<b>&lt;0,05</b>	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 35:** Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

In der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge lassen sich in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen zur Baseline durch RIC messen.

In der muskuloskelettalen Messung der rHB zeigen die Nichtraucher eine deutlichere Dynamik und erreichen an mehr Messpunkten eine signifikante Erhöhung zur Baseline, anders als die Raucher (NR: 10 min: 1,12; KI: 1,005 – 1,232; 20 min: 1,17; KI: 1,068 – 1,264; 30 min: 1,18; KI: 1,031 – 1,324; 35 min: 1,15; KI: 1,045 – 1,253; 40 min: 1,17; KI: 1,051 – 1,286; 45 min: 1,21; KI: 1,067 – 1,362;  $p < 0,05$  vs. R: 10 min: 1,09; KI: 1,013 – 1,159; 35 min: 1,10; KI: 1,014 – 1,184;  $p < 0,05$ ). Im direkten Vergleich zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### 4.4. ALTER

Zur Untersuchung des Lebensalters als möglichen Einflussfaktor wurden Gruppe A und C jeweils in Patienten  $\leq 35$  Jahre (hier als „Jung (J)“) und  $>35$  Jahre (hier als „Älter (Ä)“ bezeichnet) eingeteilt. Die beiden Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Frauenanteil, Raucheranteil, BMI oder Verteilung in A und C (siehe Tabelle 29).

**Tabelle 28:** Verteilung des Alters in Gruppe A und C.

Alter	GRUPPE A (n=15)	GRUPPE C (n=15)	GRUPPE A & C (n=30)
„Jung“ ( $\leq 35$ Jahre)	8	7	15
„Älter“ ( $>35$ Jahre)	7	8	15

**Tabelle 29:** Demographie in Bezug auf das Alter

	JUNG (n=15)	ÄLTER (n=15)	p J vs. Ä
Alter in MW (95% KI)	45,07 (42,75 – 47,39)	28,27 (26,94 – 30,70)	$<0,05$
Frauenanteil	53,33 %	40 %	n.s. *
Raucheranteil	46,67 %	33,33 %	n.s. *
Verteilung A/C	8/7	7/8	n.s.*
BMI in MW (95% KI)	24,22 (21,38 – 27,05)	26,54 (24,84 – 28,25)	n.s.

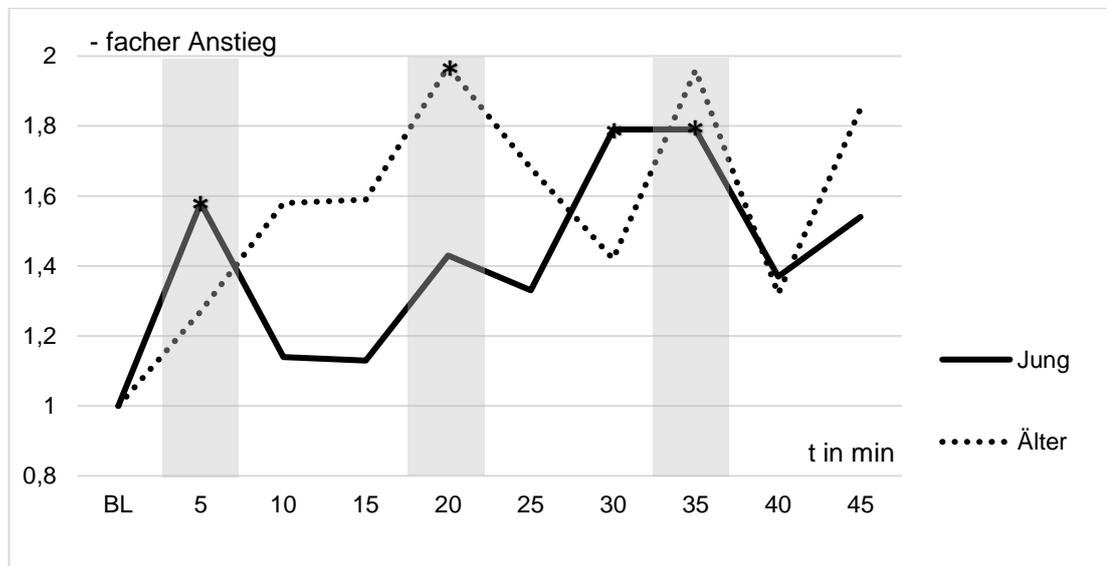
KI: Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; n.s.: nicht signifikant; \*Chi<sup>2</sup>-Test

### 4.4.1. BLUTFLUSS

**Tabelle 30:** Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses.

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI	$p$ vs. BL	$\Delta$	95% KI	$p$ vs. BL	$p$ J vs. Ä		
Baseline	1,00			1,00					
5	1,58	1,118	2,051	<0,05	1,27	1,000	1,537	n.s.	n.s.
10	1,14	0,907	1,368	n.s.	1,58	0,985	2,181	n.s.	n.s.
15	1,13	0,907	1,359	n.s.	1,59	0,917	2,254	n.s.	n.s.
20	1,43	0,990	1,875	n.s.	1,97	1,162	2,787	<0,05	n.s.
25	1,33	0,903	1,767	n.s.	1,68	0,991	2,367	n.s.	n.s.
30	1,79	1,143	2,446	<0,05	1,42	0,801	2,041	n.s.	n.s.
35	1,79	1,115	2,461	<0,05	1,96	0,856	3,065	n.s.	n.s.
40	1,37	0,659	2,075	n.s.	1,32	0,803	1,838	n.s.	n.s.
45	1,54	0,866	2,223	n.s.	1,85	0,560	3,139	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



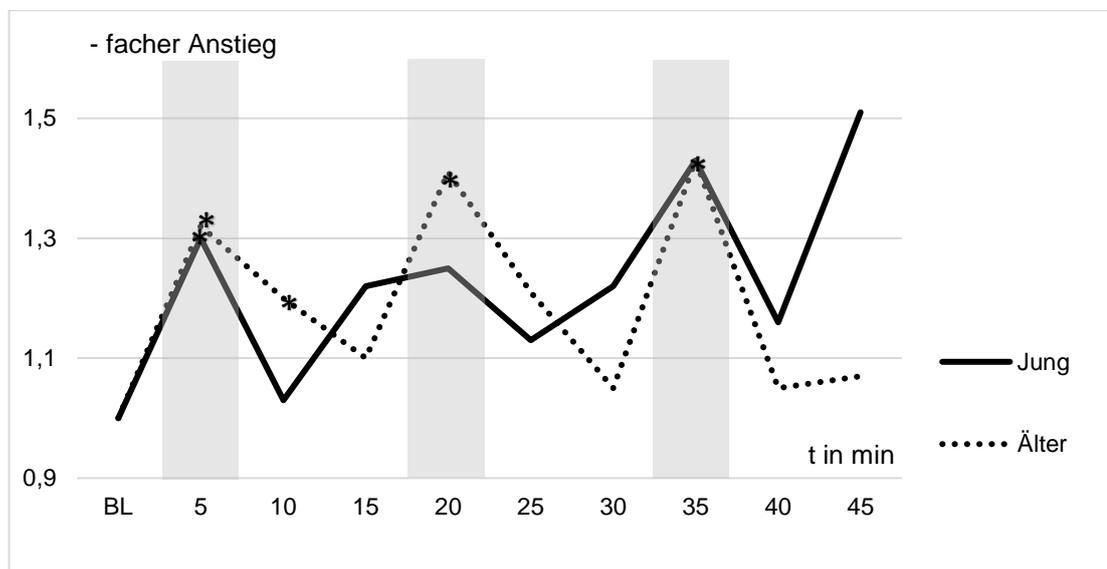
**Abbildung 36:** Verlauf des kutanen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

**Tabelle 31:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses.

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p J vs. Ä
Baseline	1,00				1,00				
5	<b>1,30</b>	1,042	1,561	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,32</b>	1,077	1,557	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
10	1,03	0,888	1,174	n.s.	<b>1,20</b>	1,013	1,391	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
15	1,22	0,941	1,493	n.s.	1,10	0,886	1,320	n.s.	n.s.
20	1,25	0,884	1,606	n.s.	<b>1,41</b>	1,132	1,683	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,13	0,882	1,383	n.s.	1,21	0,991	1,429	n.s.	n.s.
30	1,22	0,899	1,544	n.s.	1,05	0,834	1,258	n.s.	n.s.
35	1,43	0,955	1,913	n.s.	<b>1,43</b>	1,009	1,843	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
40	1,16	0,720	1,609	n.s.	1,05	0,801	1,303	n.s.	n.s.
45	1,51	0,810	2,200	n.s.	1,07	0,764	1,378	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 37:** Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

In der kutanen Messung des Blutflusses zeigt sich sowohl bei den jungen als auch bei den älteren Patienten ein treppenartiger Anstieg. Bei den jungen Patienten zeigt sich der erste statistisch signifikante Peak jedoch, früher als bei den älteren Patienten, bereits während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,58; KI 1,118 – 2,051;  $p < 0,05$ ). Auch während der zweiten Reperfusionphase (30 min: 1,79; KI: 1,143 – 2,446;  $p < 0,05$ ) und der dritten Ischämiephase (35 min: 1,79; KI: 1,15 – 2,461;  $p < 0,05$ ) erreichen die jungen Patienten zur Baseline statistisch signifikant erhöhte Blutflusswerte in der kutanen Messung.

Bei den älteren Patienten wurde der einzige signifikant erhöhte Wert während der zweiten Ischämiephase gemessen (20 min: 1,97; KI: 1,162 – 2,787;  $p < 0,05$ ).

In der muskuloskelettalen Messung zeigt sich dagegen bei den älteren Patienten bereits während der ersten Ischämiephase ein zur Baseline signifikant erhöhter Blutflusswert (5 min: 1,32; KI: 1,077 – 1,557;  $p < 0,05$ ). Nicht nur während der folgenden Reperfusionphase (10 min: 1,20; KI: 1,013 – 1,391;  $p < 0,05$ ) sondern auch während der zweiten und dritten Ischämiephase konnten bei den älteren Patienten statistisch signifikant erhöhte Blutflusswerte gemessen werden (20 min: 1,41; KI: 1,132 – 1,683; 35 min: 1,43; KI: 1,009 – 1,843;  $p < 0,05$ ).

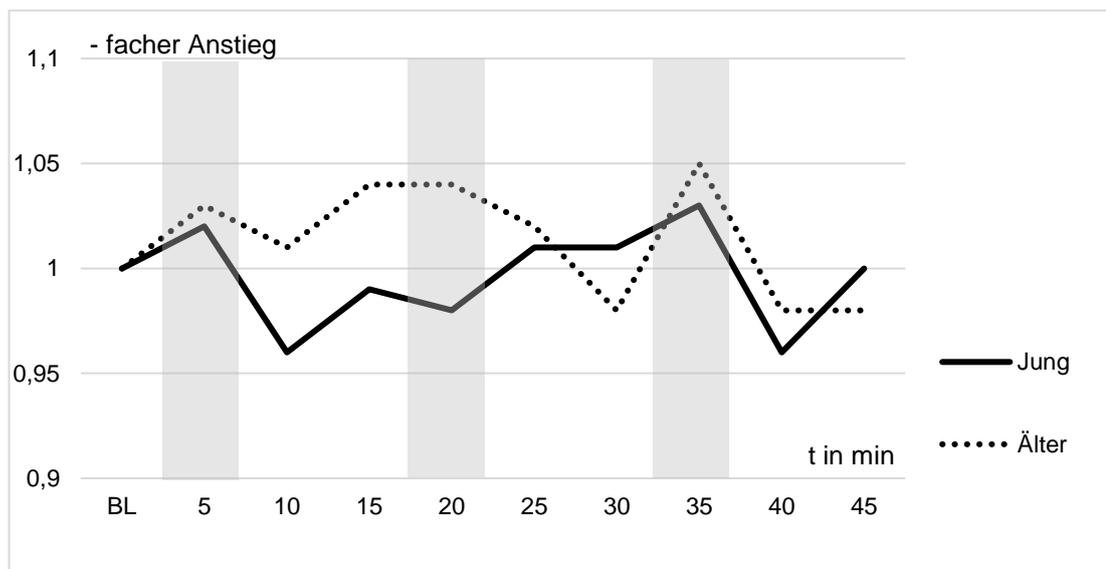
Bei den jüngeren Patienten zeigt sich in der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses eine signifikante Erhöhung während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,30; KI: 1,042 – 1,561;  $p < 0,05$ ). Im weiteren Verlauf zeigt sich bei den jüngeren Patienten ein erneuter Anstieg während der dritten Ischämiephase (35min: 1,43; KI: 0,955 – 1,913; n.s.) und zum Ende der Messung (45 min: 1,51; KI: 0,810 – 2,200; n.s.) welche jedoch beide keine statistische Signifikanz erreichen.

#### 4.4.2. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

**Tabelle 32:** Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,02	0,955	1,081	n.s.	1,03	0,961	1,091	n.s.	n.s.
10	0,96	0,915	1,013	n.s.	1,01	0,976	1,048	n.s.	n.s.
15	0,99	0,937	1,042	n.s.	1,04	0,980	1,091	n.s.	n.s.
20	0,98	0,925	1,029	n.s.	1,04	0,976	1,107	n.s.	n.s.
25	1,01	0,921	1,093	n.s.	1,02	0,979	1,061	n.s.	n.s.
30	1,01	0,935	1,083	n.s.	0,98	0,919	1,038	n.s.	n.s.
35	1,03	0,936	1,126	n.s.	1,05	0,974	1,132	n.s.	n.s.
40	0,96	0,869	1,056	n.s.	0,98	0,930	1,036	n.s.	n.s.
45	1,00	0,915	1,084	n.s.	0,98	0,932	1,029	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



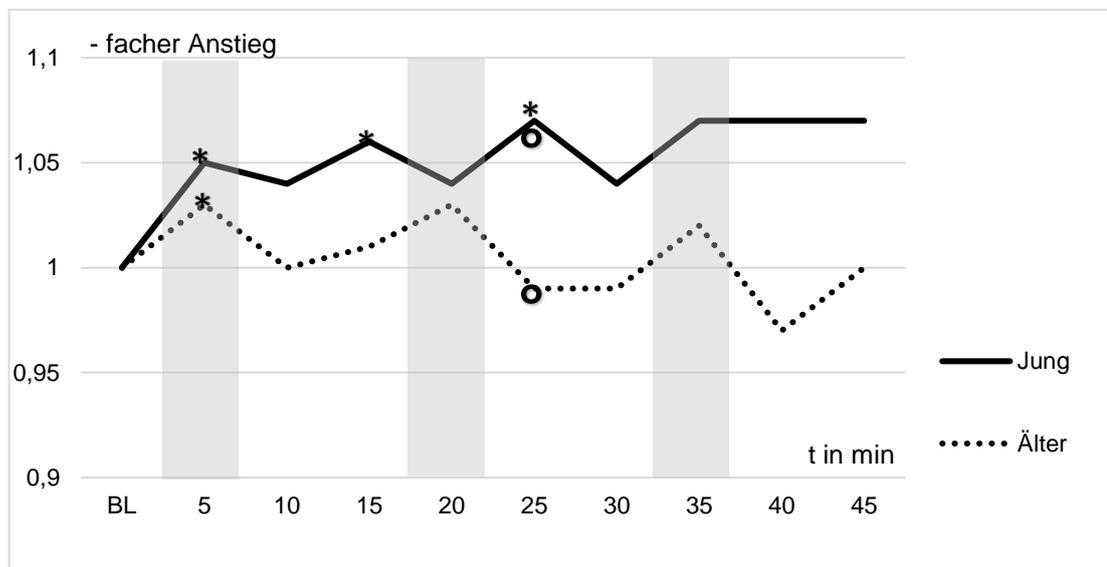
**Abbildung 38:** Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben.

**Tabelle 33:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung.

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	<b>1,05</b>	1,002	1,106	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,03</b>	1,003	1,064	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
10	1,04	0,997	1,093	n.s.	1,00	0,984	1,021	n.s.	n.s.
15	<b>1,06</b>	1,009	1,110	<b>&lt;0,05</b>	1,01	0,979	1,043	n.s.	n.s.
20	1,04	0,961	1,115	n.s.	1,03	0,988	1,066	n.s.	n.s.
25	<b>1,07*</b>	1,030	1,106	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,99*</b>	0,958	1,027	n.s.	<b>&lt;0,05</b>
30	1,04	0,962	1,112	n.s.	0,99	0,927	1,052	n.s.	n.s.
35	1,07	0,991	1,140	n.s.	1,02	0,956	1,085	n.s.	n.s.
40	1,07	0,995	1,151	n.s.	0,97	0,907	1,025	n.s.	n.s.
45	1,07	0,990	1,147	n.s.	1,00	0,929	1,063	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zu Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 39:** Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL. ° markiert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

In der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung zeigt sich weder bei den jungen noch bei den älteren Patienten ein signifikanter Anstieg zur Baseline während RIC. Auch im direkten Vergleich der beiden Gruppen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der kutanen Messung.

In der muskuloskelettalen Messung zeigt sich jedoch bei den jungen Patienten über die gesamte Messung eine höhere Gewebesauerstoffsättigung als bei den älteren Patienten welche während der zweiten Reperfusionphase statistisch signifikant höher ist als bei den älteren Patienten (25 min: J: 1,07; KI: 1,030 – 1,106 vs. Ä: 0,99; KI: 0,958 – 1,027;  $p < 0,05$ ).

Auch im Vergleich zur Baseline erreichen die jüngeren Patienten statistisch signifikante Erhöhungen während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,05; KI: 1,002 – 1,106;  $p < 0,05$ ), der ersten Reperfusionphase (15 min: 1,06; KI: 1,009 – 1,110;  $p < 0,05$ ) und der zweiten Reperfusionphase (25 min: 1,07; KI: 1,030 – 1,106;  $p < 0,05$ ).

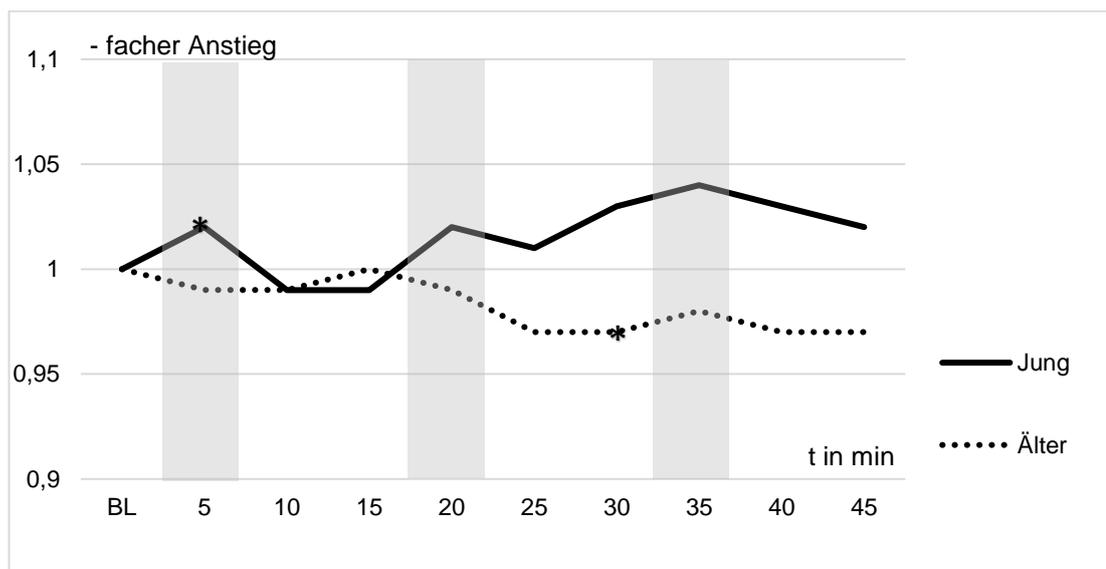
Bei den älteren Patienten zeigt sich dagegen in der muskuloskelettalen Messung nur eine statistisch signifikante Erhöhung während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,03; KI: 1,003 – 1,064;  $p < 0,05$ ).

### 4.4.3. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE

**Tabelle 34:** Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p J vs. Ä
Baseline	1,00				1,00				
5	<b>1,02</b>	1,001	1,048	<b>&lt;0,05</b>	0,99	0,946	1,027	n.s.	n.s.
10	0,99	0,964	1,021	n.s.	0,99	0,971	1,007	n.s.	n.s.
15	0,99	0,942	1,043	n.s.	1,00	0,985	1,022	n.s.	n.s.
20	1,02	0,993	1,054	n.s.	0,99	0,967	1,009	n.s.	n.s.
25	1,01	0,964	1,047	n.s.	0,97	0,943	1,004	n.s.	n.s.
30	1,03	0,986	1,081	n.s.	<b>0,97</b>	0,941	0,997	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
35	1,04	0,999	1,072	n.s.	0,98	0,960	1,006	n.s.	n.s.
40	1,03	0,988	1,065	n.s.	0,97	0,949	0,994	n.s.	n.s.
45	1,02	0,981	1,065	n.s.	0,97	0,945	0,998	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



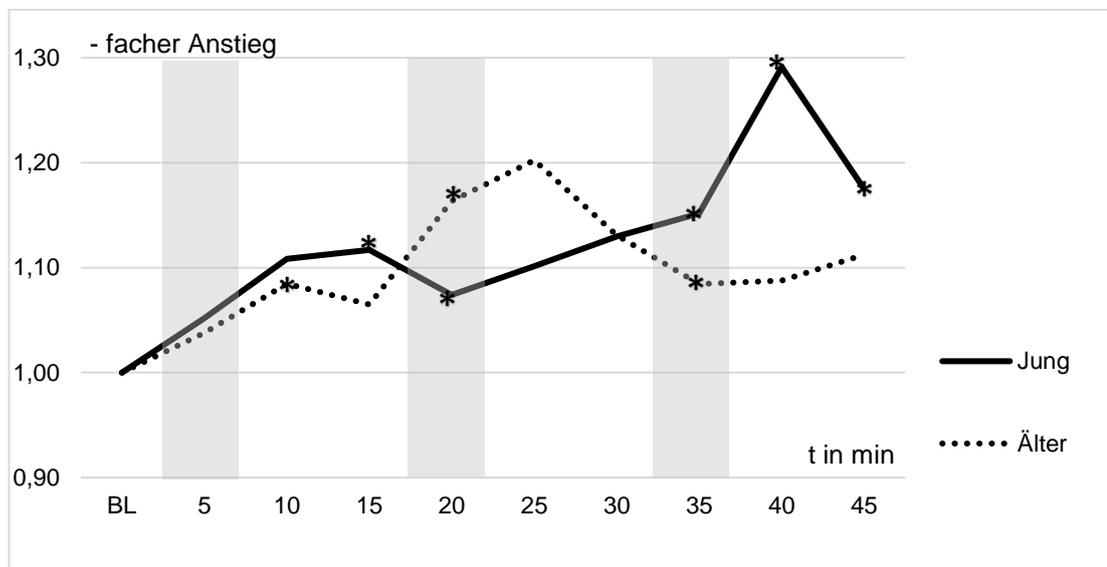
**Abbildung 40:** Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL. ° markiert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

**Tabelle 35:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	JUNG				ÄLTER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,05	0,943	1,160	n.s.	1,04	0,986	1,090	n.s.	n.s.
10	1,11	0,983	1,234	n.s.	1,08	1,005	1,164	<0,05	n.s.
15	1,12	1,038	1,196	<0,05	1,06	0,950	1,179	n.s.	n.s.
20	1,07	1,006	1,142	<0,05	1,16	1,042	1,285	<0,05	n.s.
25	1,10	0,978	1,225	n.s.	1,20	0,960	1,445	n.s.	n.s.
30	1,13	0,986	1,273	n.s.	1,13	0,998	1,264	n.s.	n.s.
35	1,15	1,029	1,275	<0,05	1,08	1,010	1,159	<0,05	n.s.
40	1,29	1,031	1,552	<0,05	1,09	0,989	1,187	n.s.	n.s.
45	1,18	1,040	1,311	<0,05	1,11	0,972	1,253	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 41:** Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL. ° markiert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

In der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge (rHB) zeigt sich bei den jungen Patienten ein signifikanter Anstieg während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,02; KI: 1,001 – 1,048;  $p < 0,05$ ). Bei den älteren Patienten zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Abfall der rHB während der zweiten Reperfusionphase (30 min: 0,97; KI: 0,941 – 0,997;  $p < 0,05$ ). Im direkten Vergleich zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der muskuloskelettalen Messung zeigt sich bei den jungen Patienten ein deutlicher Anstieg der rHB ab der ersten Reperfusionphase (15 min: 1,12; KI: 1,038 – 1,196;  $p < 0,05$ ). Auch während der zweiten (20 min: 1,07; KI: 1,006 – 1,142;  $p < 0,05$ ) und der dritten Ischämiephase zeigen sich hier zur Baseline statistisch signifikant erhöhte rHB-Werte (35 min: 1,15; KI: 1,029 – 1,275;  $p < 0,05$ ). Der höchste Anstieg bei den jungen Patienten konnte jedoch während der dritten Reperfusionphase gemessen werden (40 min: 1,29; KI: 1,031 – 1,552;  $p < 0,05$ ).

Bei den älteren Patienten zeigen sich während der ersten Reperfusionphase (10 min: 1,08; KI: 1,005 – 1,164;  $p < 0,05$ ), der zweiten (20 min: 1,16; KI: 1,042 – 1,285;  $p < 0,05$ ) und der dritten Ischämiephase (35 min: 1,08; KI: 1,010 – 1,159;  $p < 0,05$ ) signifikante erhöhte rHB-Werte zur Baseline. Insgesamt ist der Anstieg jedoch weniger ausgeprägt als bei den jungen Patienten. Im direkten Vergleich lassen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen messen.

## 4.5. GESCHLECHT

Zur Untersuchung des Geschlechts als Einflussfaktor auf die Mikrozirkulationsänderungen nach RIC wurden die untersuchten Patienten aus Gruppe A und C ebenfalls zusammengefasst und in Frauen und Männer unterteilt. Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Alter, Raucheranteil, BMI oder Verteilung in A und C (siehe Tabelle 37).

**Tabelle 36:** Verteilung des Geschlechts in den Gruppen A und C.

Alter	GRUPPE A (n=15)	GRUPPE C (n=15)	GRUPPE A & C (n=30)
Frauen	7	5	12
Männer	8	10	18

**Tabelle 37:** Demographie in Bezug auf das Geschlecht

	FRAUEN (n=12)	MÄNNER (n=18)	p F vs. M
Alter in MW (95% KI)	35,92 (30,53 – 41,30)	37,67 (33,60 – 41,73)	n.s.
Raucheranteil	25 %	55,56 %	n.s.*
Verteilung A/C	7/5	8/10	n.s.*
BMI in MW (95% KI)	23,83 (21,51 – 26,16)	26,41 (24,15 – 28,68)	n.s.

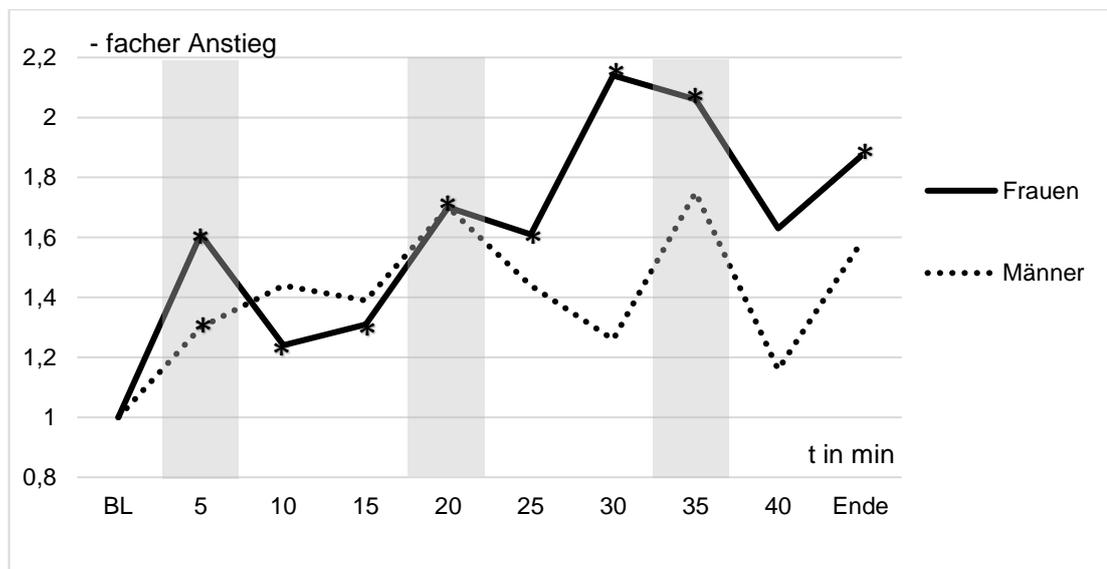
KI: Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; n.s.: nicht signifikant; \*Chi<sup>2</sup>-Test

### 4.5.1. BLUTFLUSS

**Tabelle 38:** Ergebnisse der kutanen Messung des Blutflusses.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,61	1,077	2,141	<0,05	1,30	1,028	1,581	<0,05	n.s.
10	1,24	1,019	1,463	<0,05	1,44	0,913	1,967	n.s.	n.s.
15	1,31	1,019	1,594	<0,05	1,39	0,823	1,966	n.s.	n.s.
20	1,70	1,171	2,231	<0,05	1,70	1,001	2,409	<0,05	n.s.
25	1,61	1,086	2,138	<0,05	1,44	0,852	2,023	n.s.	n.s.
30	2,14	1,369	2,901	<0,05	1,26	0,759	1,754	n.s.	n.s.
35	2,06	1,254	2,870	<0,05	1,75	0,818	2,679	n.s.	n.s.
40	1,63	0,751	2,500	n.s.	1,16	0,737	1,575	n.s.	n.s.
45	1,87	1,055	2,682	<0,05	1,58	0,496	2,670	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



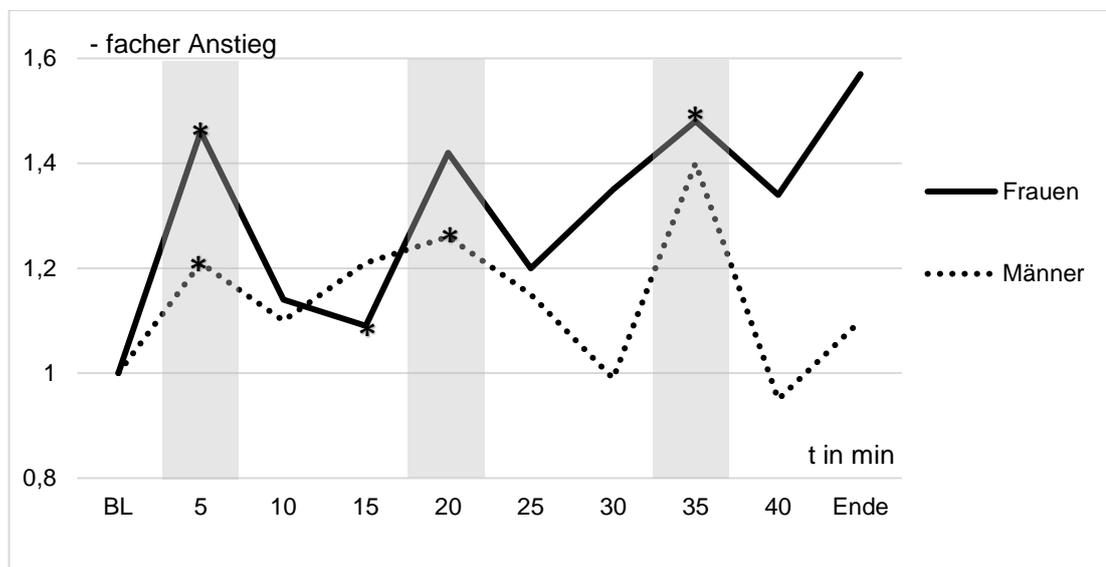
**Abbildung 42:** Verlauf des kutanen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

**Tabelle 39:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung des Blutflusses.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,46	1,079	1,851	<b>&lt;0,05</b>	1,21	1,083	1,328	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
10	1,14	0,959	1,316	n.s.	1,10	0,938	1,268	n.s.	n.s.
15	1,09	0,820	1,357	n.s.	1,21	0,976	1,439	n.s.	n.s.
20	1,42	0,998	1,842	n.s.	1,26	1,010	1,518	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
25	1,20	0,961	1,432	n.s.	1,15	0,925	1,384	n.s.	n.s.
30	1,35	0,943	1,753	n.s.	0,99	0,841	1,141	n.s.	n.s.
35	1,48	1,112	1,839	<b>&lt;0,05</b>	1,40	0,930	1,870	n.s.	n.s.
40	1,34	0,800	1,885	n.s.	0,95	0,756	1,149	n.s.	n.s.
Ende	1,57	0,722	2,413	n.s.	1,10	0,816	1,387	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung des Blutflusses zur Baseline; n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 43:** Verlauf des muskuloskelettalen Blutflusses.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

Die kutane Messung des Blutflusses zeigt bei den Frauen einen deutlichen Anstieg bereits während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,61; KI: 1,077 – 2,141;  $p < 0,05$ ). Über die gesamte Messung bleibt der Anstieg bis auf einen Messpunkt zur Baseline statistisch signifikant erhöht. Das Maximum wird hierbei während der zweiten Reperfusionphase erreicht (30 min: 2,14; KI: 1,254 – 2,870;  $p < 0,05$ ).

Bei den Männern zeigt sich während RIC eine geringere Dynamik mit zwei signifikanten Erhöhungen während der ersten (5 min: 1,30; KI: 1,028 – 1,581;  $p < 0,05$ ) und zweiten Ischämiephase (20 min: 1,70; KI: 1,001 – 2,409;  $p < 0,05$ ).

Im direkten Vergleich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der kutanen Messung des Blutflusses.

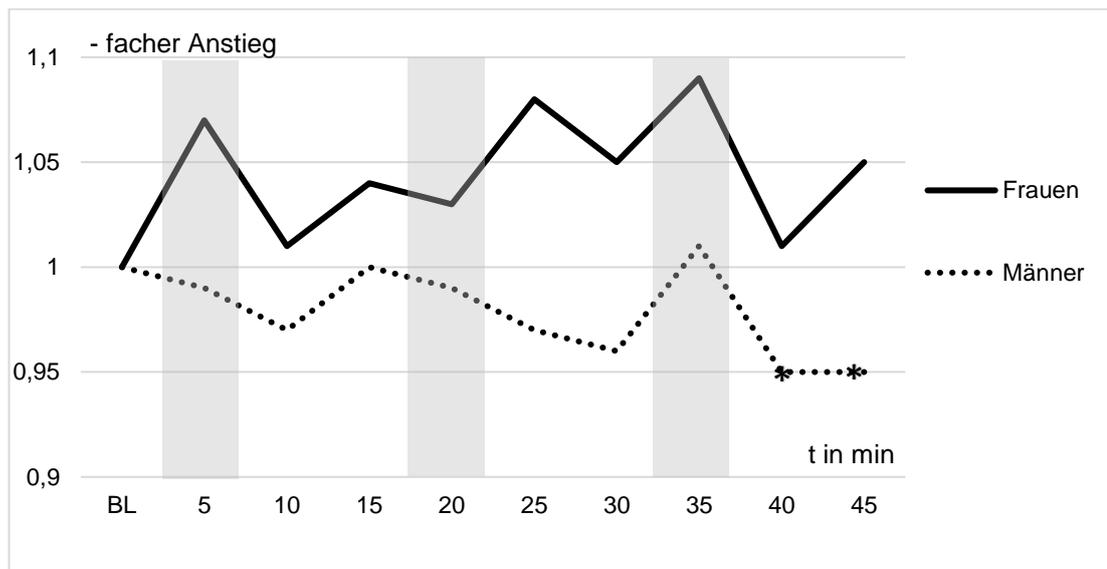
In der Messung des muskuloskelettalen Blutflusses zeigen sich bei den Frauen während der ersten (5 min: 1,46; KI: 1,079 – 1,851;  $p < 0,05$ ) und der dritten Ischämiephase (35 min: 1,48; KI: 1,112 – 1,839;  $p < 0,05$ ) statistisch signifikante erhöhte Blutflusswerte. Bei den Männern zeigen sich während der ersten (5 min: 1,21; KI: 1,083 – 1,328;  $p < 0,05$ ) und zweiten Ischämiephase (20 min: 1,26; KI: 1,010 – 1,518;  $p < 0,05$ ) signifikante Erhöhungen zur Baseline. Jedoch sind diese geringer ausgeprägt als jene bei den Frauen. Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz im direkten Vergleich.

## 4.5.2. GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

**Tabelle 40:** Ergebnisse der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,07	0,995	1,138	n.s.	0,99	0,938	1,047	n.s.	n.s.
10	1,01	0,985	1,032	n.s.	0,97	0,925	1,024	n.s.	n.s.
15	1,04	0,988	1,085	n.s.	1,00	0,942	1,052	n.s.	n.s.
20	1,03	0,983	1,087	n.s.	0,99	0,930	1,054	n.s.	n.s.
25	1,08	1,000	1,159	n.s.	0,97	0,920	1,019	n.s.	n.s.
30	1,05	0,965	1,131	n.s.	0,96	0,907	1,009	n.s.	n.s.
35	1,09	0,988	1,198	n.s.	1,01	0,937	1,080	n.s.	n.s.
40	1,01	0,899	1,125	n.s.	<b>0,95</b>	0,902	0,991	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
45	1,05	0,953	1,144	n.s.	<b>0,95</b>	0,909	0,993	<b>&lt;0,05</b>	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



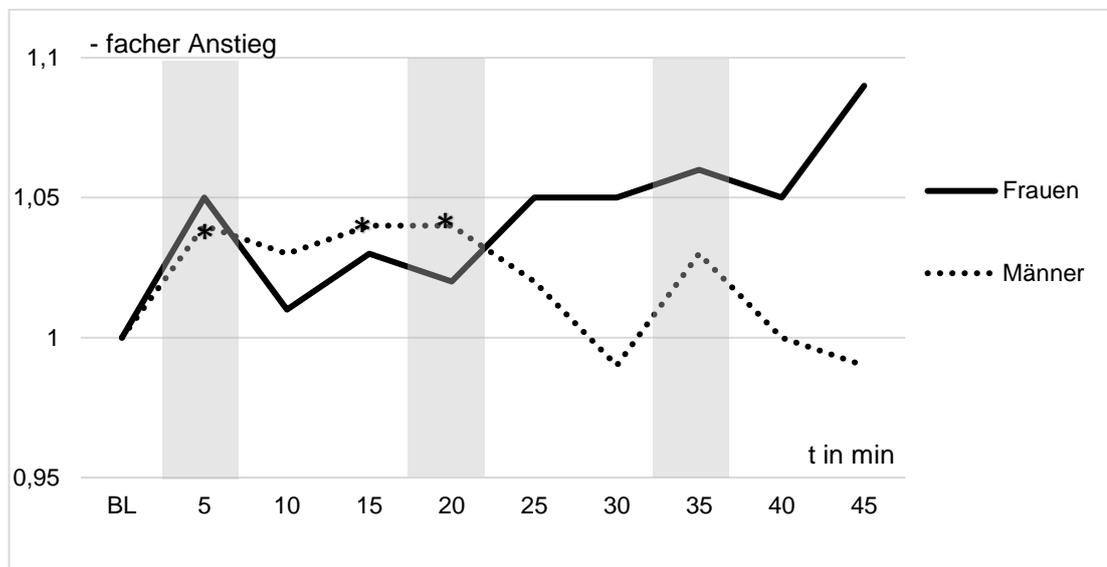
**Abbildung 44:** Verlauf der kutanen Gewebesauerstoffsättigung.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

**Tabelle 41:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der Gewebesauerstoffsättigung.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,05	0,989	1,106	n.s.	1,04	1,009	1,073	<0,05	n.s.
10	1,01	0,981	1,046	n.s.	1,03	0,991	1,069	n.s.	n.s.
15	1,03	0,968	1,087	n.s.	1,04	1,008	1,073	<0,05	n.s.
20	1,02	0,925	1,124	n.s.	1,04	1,011	1,065	<0,05	n.s.
25	1,05	0,997	1,109	n.s.	1,02	0,987	1,044	n.s.	n.s.
30	1,05	0,947	1,144	n.s.	0,99	0,945	1,039	n.s.	n.s.
35	1,06	0,952	1,163	n.s.	1,03	0,990	1,077	n.s.	n.s.
40	1,05	0,957	1,139	n.s.	1,00	0,939	1,063	n.s.	n.s.
45	1,09	0,999	1,181	n.s.	0,99	0,935	1,052	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 45:** Verlauf der muskuloskelettalen Gewebesauerstoffsättigung. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

Weder in der kutanen noch in der muskuloskelettalen Messung lassen sich signifikante Änderungen der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sup>2</sup>) bei den Frauen messen.

Bei den Männern hingegen zeigt sich in der kutanen Messung während der dritten Reperfusionphase ein signifikanter Abfall der Gewebesauerstoffsättigung (40 min: 0,95; KI: 0,902 – 0,991; 45 min: 0,95; KI: 0,909 – 0,993;  $p < 0,05$ ).

In der Messung der muskuloskelettalen Messung zeigt sich bei den Männern während der ersten Ischämiephase (5 min: 1,04; KI: 1,009 – 1,073;  $p < 0,05$ ), der ersten Reperfusionphase (15 min: 1,04; KI: 1,008 – 1,073;  $p < 0,05$ ) und während der zweiten Ischämiephase signifikante StO<sup>2</sup>-Werte zur Baseline (20 min: 1,04; KI: 1,011 – 1,065;  $p < 0,05$ ).

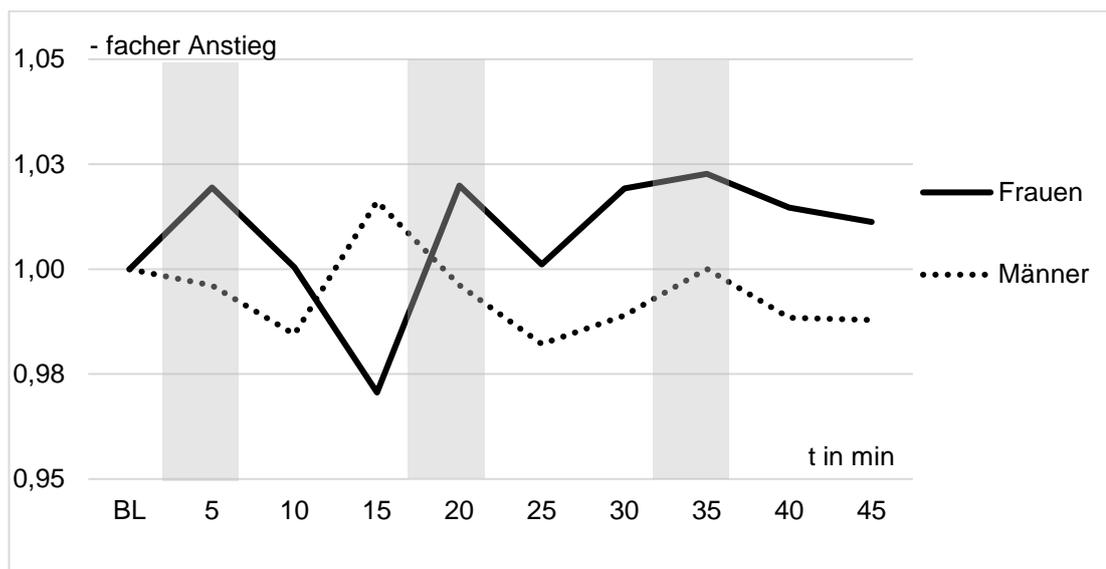
In beiden Messtiefen bleiben die unterschiedlichen StO<sup>2</sup>-Werte zwischen Frauen und Männern ohne statistische Signifikanz.

### 4.5.3. RELATIVE HÄMOGLOBINMENGE

**Tabelle 42:** Ergebnisse der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,02	0,994	1,045	n.s.	1,00	0,960	1,032	n.s.	n.s.
10	1,00	0,977	1,024	n.s.	0,98	0,962	1,007	n.s.	n.s.
15	0,97	0,918	1,023	n.s.	1,02	0,991	1,041	n.s.	n.s.
20	1,02	0,993	1,047	n.s.	1,00	0,970	1,022	n.s.	n.s.
25	1,00	0,973	1,029	n.s.	0,98	0,942	1,022	n.s.	n.s.
30	1,02	0,976	1,063	n.s.	0,99	0,949	1,029	n.s.	n.s.
35	1,02	0,986	1,059	n.s.	1,00	0,970	1,030	n.s.	n.s.
40	1,01	0,979	1,051	n.s.	0,99	0,957	1,020	n.s.	n.s.
45	1,01	0,967	1,055	n.s.	0,99	0,955	1,020	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



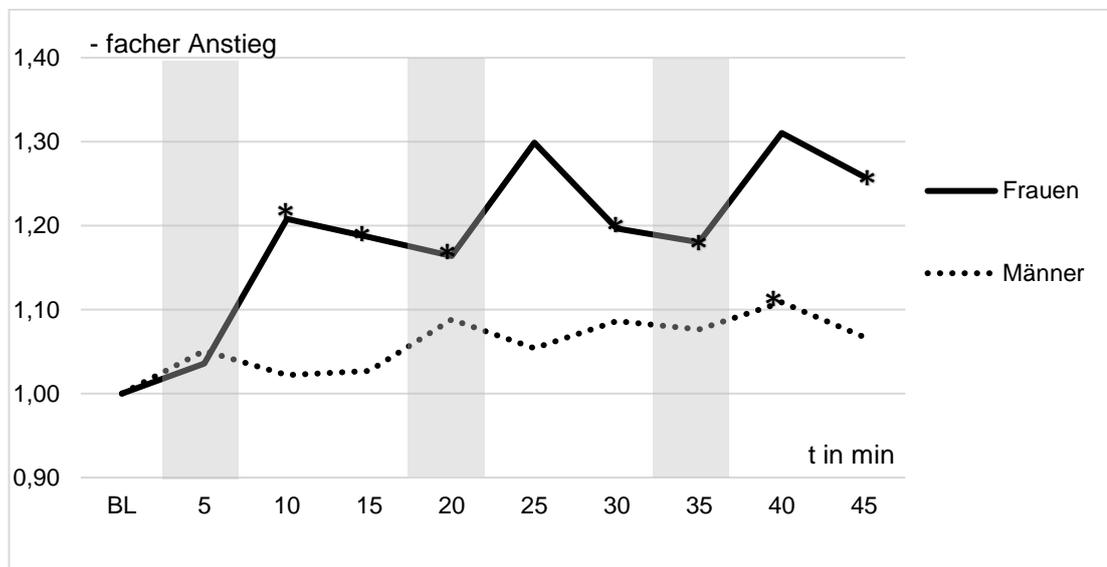
**Abbildung 46:** Verlauf der kutanen relativen Hämoglobinmenge.

Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben.

**Tabelle 43:** Ergebnisse der muskuloskelettalen Messung der relativen Hämoglobinmenge.

t in min	FRAUEN				MÄNNER				
	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	$\Delta$	95% KI		p vs. BL	p A vs. C
Baseline	1,00				1,00				
5	1,04	0,946	1,125	n.s.	1,05	0,970	1,131	n.s.	n.s.
10	1,21	1,081	1,335	<0,05	1,02	0,950	1,095	n.s.	n.s.
15	1,19	1,078	1,295	<0,05	1,03	0,948	1,106	n.s.	n.s.
20	1,16	1,063	1,265	<0,05	1,09	0,993	1,184	n.s.	n.s.
25	1,30	1,000	1,598	n.s.	1,05	0,967	1,140	n.s.	n.s.
30	1,20	1,037	1,356	<0,05	1,09	0,967	1,206	n.s.	n.s.
35	1,18	1,048	1,312	<0,05	1,08	0,998	1,155	n.s.	n.s.
40	1,31	0,986	1,635	n.s.	1,11	1,023	1,195	<0,05	n.s.
45	1,26	1,057	1,460	<0,05	1,07	0,992	1,142	n.s.	n.s.

$\Delta$ : relative Änderung der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline (BL); n.s.: statistisch nicht signifikant; KI: Konfidenzintervall; \* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; grau hinterlegt: die drei Ischämiephasen



**Abbildung 47:** Verlauf der muskuloskelettalen relativen Hämoglobinmenge. Die Änderungen sind als relative Änderungen zur Baseline (BL) pro Zeit (t) aufgetragen. Die Ischämiephasen (5 min) sind durch graue Balken hervorgehoben. \* markiert eine signifikante Änderung zur BL.

In der kutanen Messung der relativen Hämoglobinmenge (rHB) zeigt sich sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern ein undulierender Verlauf um den Baselinewert, ohne statistisch signifikante Änderungen.

In der muskuloskelettalen Messung dagegen zeigt sich bei den Frauen ein deutlicher Anstieg der rHB ab der ersten Reperfusionphase (10 min: 1,21; KI: 1,081 – 1,335;  $p < 0,05$ ; 15 min: 1,19; KI: 1,078 – 1,295;  $p < 0,05$ ). Auch während der zweiten Ischämiephase (20 min: 1,16; KI: 1,063 – 1,265;  $p < 0,05$ ), der zweiten Reperfusionphase (30 min: 1,18; KI: 1,037 – 1,356;  $p < 0,05$ ), der dritten Ischämiephase (35 min: 1,18; KI: 1,048 – 1,312;  $p < 0,05$ ) und der dritten Reperfusionphase zeigt sich die rHB muskuloskelettal signifikant erhöht zur Baseline (45 min: 1,26; KI: 1,057 – 1,460;  $p < 0,05$ ).

Bei den Männern hingegen zeigt sich eine statistisch signifikante Erhöhung der rHB zur Baseline nur während der letzten Reperfusionphase (40 min: 1,11; KI: 1,023 – 1,195;  $p < 0,05$ ).

Trotz der deutlich unterschiedlichen Dynamik in der Messung der muskuloskelettalen rHB bei Frauen und Männern zeigt sich im direkten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied.

## 5. DISKUSSION

RIC erzielte in experimentellen und präklinischen Studien bereits zahlreiche vielversprechende Ergebnisse. Seine protektive Potenz vor Schäden durch kritische Ischämie und dem Ischämie-Reperfusionsschaden zeigte sich in unterschiedlichen Gewebearten und Spezies [23, 64, 73, 117, 127]. Neben Verringerungen von Endothelschäden [63], antiinflammatorischen und antioxidativen Wirkungen [25, 26] konnten in einigen Studien auch Verbesserungen der Mikrozirkulation der oberen Körperschichten durch RIC am Menschen festgestellt werden [18-21, 98].

In der rekonstruktiven Mikrochirurgie sind postoperative Hypoxie und Perfusionsstörungen zentrale Faktoren für Gewebenekrosen in Lappenplastiken [55]. Es liegt in der Natur der OP-Technik, dass das transplantierte Gewebe eine gewisse Zeit einer Ischämie ausgesetzt ist und in Folge der Reanastomosierung dem Ischämie-Reperfusionsschaden unterliegt [57, 128]. Die hierdurch ausgelösten Signalkaskaden und inflammatorischen Prozesse führen zusätzlich zu Zelltod, Apoptose und somit zur Vergrößerung der Nekroseareale in den Lappenplastiken. Durch RIC könnte diesen Mechanismen möglicherweise entgegengewirkt werden. In einer vorhergehenden Studie konnte gezeigt werden, dass RIC, eingesetzt als Postkonditionierung den Blutfluss und die Gewebesauerstoffsättigung in freien und gestielten Lappenplastiken erhöhen kann [20]. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies durch die antiinflammatorische Wirkung von RIC, einer Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens und einer verbesserten Sauerstoffextraktion im transplantierten Gewebe bedingt ist. Diese Ergebnisse zeigen, dass RIC in der Lage ist, den vermuteten Hauptursachen für Lappenteilnekrosen effektiv entgegenzuwirken. Ein tatsächlich positiver Effekt von RIC auf Lappennekrosen wurde bisher allerdings nur in experimentellen Studien an Tieren nachgewiesen [61, 62, 87]. Vergleichbare Untersuchungen an Menschen stehen noch aus. Insbesondere größer angelegte Studien, welche die Langzeitergebnisse untersuchen, sind dringend erforderlich, um RIC als Methode im klinischen Alltag der rekonstruktiven Lappenchirurgie zu etablieren. Hier sollten vor allem der Einfluss von RIC auf Wundheilungsstörungen, Revisionsraten, notwendige Revisionsoperationen

und letztendlich dem funktionellen und ästhetischen Endergebnis untersucht werden.

Da es im Fachgebiet der plastisch-rekonstruktiven Mikrochirurgie bisher nur vereinzelt Untersuchungen zum RIC an Menschen gibt, müssen die Ergebnisse anderer Fachdisziplinen für weitere Schlüsse herangezogen werden. Sowohl in der Kardiochirurgie als auch in der Nephrologie gibt es bereits zahlreiche Einsätze verschiedener RIC-Protokolle an Menschen [88, 129, 130]. Jedoch fehlt es auch hier an Untersuchungen, welche ein tatsächlich verbessertes Langzeitergebnis der Patienten durch RIC belegen [94, 131, 132].

Ein entscheidendes Problem bei der Übersetzung von RIC in den klinischen Alltag besteht darin, dass der Vermittlungsweg vom Stimulusorgan zum Effektororgan weiterhin nur unvollständig verstanden ist. Ebenso sind die im Zielgewebe aktivierten protektiven Kaskaden nur in Teilen entschlüsselt und scheinen zumindest partiell organspezifisch zu sein. Ein verbesserter Einblick in die zugrunde liegenden Mechanismen war daher die Hauptintention dieser Studie. In der vorgelegten Arbeit wurde die Rolle der afferenten Nerven im Stimulusorgan (Arm) zur Detektion und Weiterleitung des erzeugten Reizes zum Effektororgan (kontralaterale Hand) untersucht. Des Weiteren wurde untersucht inwiefern eine Plexusanästhesie Mikrozirkulationsänderungen einer Extremität beeinflusst welche durch RIC an der kontralateralen Extremität entstehen. Aktuell ist dies die einzige bekannte Studie, die den Einfluss einer Plexusanästhesie auf die Mikrozirkulationsänderungen durch RIC an Menschen untersucht. Zur Einordnung müssen daher Ergebnisse aus Untersuchungen an anderen Zielorganen und Spezies herangezogen werden.

Ein weiteres Problem der Anwendung von RIC im klinischen Alltag ergibt sich aus dem therapierten Patientengut. Die therapierten Patientengruppen unterscheiden sich in aller Regel von den gesunden Probanden und den genetisch homogenen Versuchstieren im Hinblick auf Komorbiditäten, Medikation, Demographie und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Da RIC in verschiedenste Signalkaskaden an unterschiedlichen Zielorganen eingreift, den Sympathikus [133] und den Parasympathikus [120] beeinflusst und sogar Veränderungen der Genexpression erwirkt, sind Wechselwirkungen und

möglicherweise antagonistische Wirkungen durch bestimmte Faktoren wahrscheinlich. Bessere Kenntnisse hierzu sind daher notwendig, um die Applikation von RIC den speziellen Patientengruppen entsprechend anzupassen und so die protektive Wirkung zu verbessern.

Daher wurde in dieser Arbeit außerdem der Einfluss von Geschlecht, Alter und Nikotinabusus auf die gemessenen Mikrozirkulationsveränderungen durch RIC beobachtet.

## **5.1. PATIENTEN**

Die untersuchte Stichprobe wurde aus Patienten rekrutiert, welche im Untersuchungszeitraum (November 2014 – Mai 2015) in der Klinik für Plastische Chirurgie, Handchirurgie und Schwerbrandverletzte des Bergmannsheil-Krankenhauses, Universitätsklinik der Ruhr-Universität-Bochum eine elektive handchirurgische Operation in Plexusanästhesie erhielten.

Das Patientenalter betrug insgesamt 35,76 Jahre (+/- SD) und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (A: 36,87; +/- 9,68; B: 33,33; +/- 9,57; C: 38,07; +/- 9,08). Damit liegt das Alter der Stichprobe etwas unter dem Durchschnittsalter der Deutschen Bevölkerung im Jahre 2015 (44,25 Jahre [134]). Der Raucheranteil betrug 44,44 % (A: 40,00%; B: 46,67%; C: 46,67%) und liegt damit über dem der Gesamtbevölkerung in Deutschland (28,3 % [135]) In Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigt sich laut einer aktuellen Schätzung des statistischen Bundesamts in der untersuchten Stichprobe im Vergleich mit der deutschen Gesamtbevölkerung eine geringere Frauenquote (37,78% vs. 50,6%).

Die Stichprobe ist daher als nicht ganz repräsentativ für die Durchschnittsbevölkerung anzusehen. Dies wird vermutlich an den strengen Ausschlusskriterien (z.B.: keine bekannten Gefäßerkrankungen, keine vasoaktive Medikation, Alter 18-50 Jahre) liegen, die für diese Studie gewählt wurden. Das Hauptziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses der Plexusanästhesie auf die durch RIC ausgelöste

Mikrozirkulationsveränderungen. Daher wurden Faktoren, welche in die Regulation der Mikrozirkulation einwirken könnten, vermieden. Der Unterschied im Anteil der Raucher könnte daran liegen, dass sich in den aufgrund des Alters ausgeschlossenen Gruppen (Kinder <18 Jahre und Senioren >50 Jahre) vermutlich ein hoher Anteil der Nichtraucher der Gesamtbevölkerung befindet.

Die Demographie des Patientenguts, welche freie Lappenplastiken erhielten, zeigt in einer Multizenteranalyse (n=518) ein etwas geringeres Lebensalter, einen höheren Raucheranteil und einen höheren Männeranteil im Vergleich zur deutsche Gesamtbevölkerung [136] und entspricht daher eher der hier vorliegenden Demographie. Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe kann daher zumindest für Patienten in der rekonstruktiven Mikrochirurgie als annähernd repräsentativ betrachtet werden. Bei der Übertragung der hier gewonnen Ergebnisse auf die klinische Anwendung sollte dies berücksichtigt werden (siehe Tabelle 44).

**Tabelle 44:** Vergleich der Demographie

	Untersuchte Stichprobe (n=45)	Deutsche Gesamtbevölkerung[134, 135]	Patienten in der Mikrochirurgie [136]
Alter MW (SD)	35,76 +/- 5,45	44,25	40,84
Raucheranteil	44,44%	28,3%	37,67 %*
Frauenanteil	37,78%	50,6%	25%*
BMI MW (SD)	25,55 +/- 7,04	25,7	27,84

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; \*p-Wert n.s. zur Stichprobe (Chi<sup>2</sup>-Test)

## 5.2. METHODIK

Zur Erhebung der Mikrozirkulationsänderungen wurde Weißlichtspektroskopie und Laserdoppler verwendet. Gemessen wurde dies mit einem O2C-Gerät (© LEA aus Gießen). Die Reliabilität dieser Methodik wurde bereits in klinischen Studien belegt [137, 138]. Speziell zur Detektion von Mikrozirkulationsänderungen nach RIC wurde das Gerät sowohl mehrfach in dieser Forschungsgruppe [18, 19, 21], als auch von Kraemer et al. [98] genutzt und zeigte vergleichbare Ergebnisse. Die Messung der Mikrozirkulationsänderungen mit einem O2C-Gerät kann daher als valides und

reliables Verfahren angenommen werden. Die Messungen der Parameter Blutfluss und relative Hämoglobinmenge bieten durch ihre Darstellung in arbiträren Einheiten eine schlechte intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit. Um dennoch statistische Aussagen machen zu können, wurden diese Werte als relative Änderung zur Baseline (Messung in Ruhe) berechnet. Über die Mikrozirkulationsänderungen kann durch diese Parameter daher eher eine qualitative und nur eine eingeschränkte quantitative Aussage gemacht werden.

Die gewählten Messtellen befanden sich am Thenar für die tiefe Messung und dem palmaren Endglied des Mittelfingers für die oberflächliche Messung. Die subkutane Fettschicht ist hier vergleichsweise dünn und von geringer Dichte, was die Messung durch Weißlichtspektroskopie und Laserdoppler verbessert [139]. Der Thenar eignet sich durch seine weitestgehend alters- und trainingsunabhängige Muskulatur als gut vergleichbare Messtelle zur Darstellung der Mikrozirkulation der Muskulatur [139]. Die Hand als Zielorgan ist gut zugänglich und ermöglicht die einfache Überwachung der korrekten Position der Sonden [18]. Des Weiteren ist die Mikrozirkulation der Hand besonders feinen Regulationsmechanismen unterlegen. Dies macht auch kleine durch RIC bewirkte Änderungen messbar.

Die Konditionierung erfolgte durch Anlegen und manuelles Aufpumpen eines handelsüblichen Tourniquets, welches zur Blutsperre verwendet wird. Als Inflationsdruck wurde bei allen Patienten gleichermaßen 300 mmHG gewählt. Dieser Druck kann als suprasystolisch angesehen werden. Eine Ischämie der konditionierten Extremität wurde durch Palpation des Radialispuls verifiziert. Als Protokoll wurden 5 Minuten Ischämie gefolgt von 10 Minuten Reperfusion gewählt. Diese Methodik zur Erzeugung einer konditionierenden Ischämie konnte bereits in Vorstudien eine signifikante Mikrozirkulationsveränderung erzeugen [18, 20, 140]. Zum Studienzeitpunkt waren die Ergebnisse von Kolbensschlag et al. bezüglich der höheren Effektivität von Protokollen mit längeren Ischämiezeiten noch nicht bekannt [141].

Die axiale Plexusanästhesie stellt ein allgemein etabliertes Verfahren der Regionalanästhesie dar, welches zu einer Blockierung von afferenten und

efferenten Nervenbahnen im Arm führt. Die Verifizierung der erfolgreichen Blockade der Nerven wurde in dieser Studie durch Betrachtung der unterschiedlichen sensiblen Qualitäten, der muskulären Aktivität und der Sympathikusaktivität gewährleistet (Details siehe Abschnitt „2.3.2. PLEXUSANÄSTHESIE“). Nach den erhobenen Kriterien konnte bei allen untersuchten Patienten eine suffiziente Plexusanästhesie erreicht werden. Letztendlich ist bekannt, dass die unterschiedlichen Nervenfasertypen unterschiedlich schnell und stark durch das eingebrachte Lokalanästhetikum blockiert werden [142, 143, Gokin, 2001 #1741, 144]. Dies ist zum einen durch die unterschiedliche Dicke der Fasertypen bedingt und zum anderen durch unterschiedliche Vorkommenshäufigkeiten bestimmter Ionenkanälen und dem Grad der Myelinisierung. Die Wirkung von Lokalanästhetika beruht im Wesentlichen auf der Blockade von membrangebundenen Natriumkanälen an den Nervenzellen, welche zur Auslösung eines Aktionspotentials in einer Nervenzelle essentiell sind. Jedoch sind auch Wirkungen auf andere Ionenkanäle bekannt [46, 47]. Es ist daher auch denkbar, dass bisher nicht entdeckte, neuronale Signale existieren welche durch eine Plexusanästhesie nur teilweise, gar nicht oder sehr viel später blockiert werden. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf diese These im Abschnitt „4.5 MIKROZIRKULATIONSMESSUNG“ diskutiert.

### **5.3. INTERPRETATION DER PARAMETER**

Der Parameter Blutfluss wird aus den gemessenen Größen Blutflussgeschwindigkeit und Erythrozytenanzahl durch das O2C-Gerät berechnet und bildet die Menge des Blutflusses im untersuchten Gewebe ab (Details siehe Abschnitt „2.2. MESSGERÄT“). Änderungen des Blutflusses sind in erster Linie vom Bluteinstrom durch die vorgeschalteten Gefäße und der Makroperfusion abhängig. Ein verringerter Blutfluss wurde in Studien zum Lappenmonitoring als Hinweis für eine arterielle Okklusion gesehen [51, 52]. Ein erhöhter Blutfluss wurde folglich als Zeichen der Beseitigung derselben gewertet. In dieser Studie wurde aufgrund der konstanten Makrozirkulation ein erhöhter Blutfluss als Zeichen für eine Vasodilatation der den Kapillaren

vorgeschalteten Widerstandsgefäße interpretiert. Ein ausgeprägter Einfluss des Sympathikus auf die kutane Mikrozirkulation ist bekannt und könnte die Vasodilatation erklären [121].

Die venöse Gewebesauerstoffsättigung wird durch das veränderte Farbspektrum von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin bestimmt. Sie gibt im Gegensatz zur pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung den Sättigungsgrad des Hämoglobins im lokalen venösen Bereich der Kapillaren an [51]. In einer klinischen Studie an kardiochirurgischen Patienten konnte die StO<sub>2</sub> als sensibler Marker für eine suffiziente Gewebeoxygenierung gezeigt werden. Detektierte StO<sub>2</sub>-Abfälle waren hier gefolgt von einem Anstieg von Serumlaktat als Zeichen für eine anaeroben Stoffwechsellage [145].

Die Gewebesauerstoffsättigung ist grob von drei Faktoren abhängig: dem präkapillaren Sauerstoffangebot, der Sauerstoffextraktion im Kapillarbett und der venösen postkapillaren Drainage [18]. Das Sauerstoffangebot wiederum ist abhängig vom Anteil des oxygenierten Hämoglobins und vom Blutfluss. Der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin im arteriellen System wird durch die Pulsoxymetrie dargestellt. In dieser Studie lag die arterielle Sauerstoffsättigung im Schnitt bei 98,45% (+/- 0,85) und änderte sich über die gesamte Messdauer nicht signifikant. Das lokale Sauerstoffangebot wurde daher hier am ehesten durch den Blutfluss verändert. Es wird angenommen, dass ein erhöhter Blutfluss mit einem erhöhten Sauerstoffangebot einhergeht. Die Sauerstoffextraktion ist unter anderem vom Sauerstoffbedarf des Gewebes und der Sauerstofftransportkapazität des Hämoglobins abhängig. Da die Messungen in Ruhe durchgeführt wurden, ist ein veränderter Sauerstoffbedarf des Gewebes für die kutane Messung unwahrscheinlich. In der Muskulatur herrscht ein sympathikusvermittelter Ruhetonus, welcher einen gewissen Sauerstoffbedarf des Gewebes auch in Ruhe bedingt [146](S.205). Es ist daher denkbar, dass eine Hemmung des Sympathikus zu einem verringerten Sauerstoffbedarf in der Muskulatur führt. Lambert et al. konnte eine Hemmung des Sympathikus im Muskel durch RIC zeigen [133]. Da jedoch in der hier vorgelegten Studie keine Erfassung der sympathischen Aktivität im

Skelettmuskel erfolgte, kann ein hierdurch bedingter Einfluss nur gemutmaßt werden.

Eine verringerte venöse Drainage führt zur Ansammlung von desoxygeniertem Hämoglobin im Messbereich und verringert konsekutiv den prozentualen Anteil des oxygenierten Hämoglobin. Die relative Hämoglobinmenge (rHB) gibt den Hämoglobingehalt des gesamten untersuchten Gewebes an. Ein Anstieg konnte beim postoperativen Monitoring von freien Lappenplastiken als zuverlässiges Anzeichen für eine venös bedingte Perfusionsproblematik gewertet werden [52]. Eine Änderung der kutanen venösen Drainage ist in dieser Studie jedoch eher nicht anzunehmen. Die vasokonstriktorische sympathische Wirkung ist an den Arterien weit ausgeprägter, als an den Venen. Letztendlich führt eine Hemmung des Sympathikus jedoch auch hier zu einer geringen Vasodilatation, welche zu einem verstärkten Verbleib der Blutmenge und einer weniger suffizienten venösen Drainage führen kann [146]. Da der Grundtonus der Muskulatur auch unterstützend auf die venöse Drainage wirkt, wäre es denkbar, dass ein verringerter Grundtonus, (z.B.: durch Hemmung des Sympathikus) auch zu einem erhöhten rHB-Wert (als Zeichen einer vermehrten venösen Füllung) in der muskuloskelettalen Messung führt. Es sei jedoch angemerkt, dass alle drei Parameter auf Grund ihrer großen gegenseitigen Abhängigkeit stets gemeinsam interpretiert werden müssen.

#### **5.4. KREISLAUFPARAMETER**

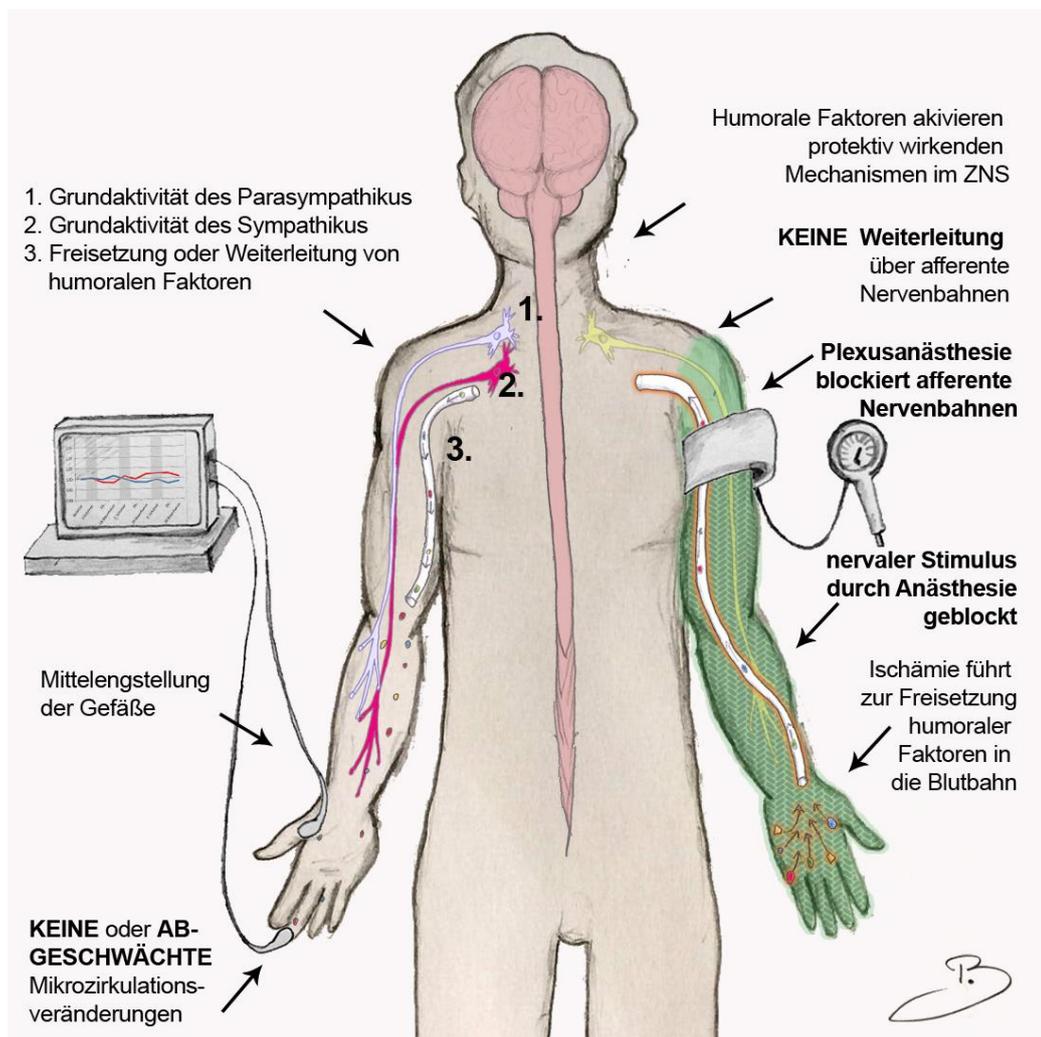
Die Parameter der Makrozirkulation wurden mit einem gängigen Überwachungsmonitor erfasst (automatische Blutdruckmessung; 3-Kanal-EKG und Pulsoxymeter). Die erhobenen systemischen Zirkulationsparameter (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung) waren bei allen Patienten innerhalb der Normbereiche. Zwischen den vor Messbeginn und nach dem Ende der Messung erhobenen Werte ergaben sich keine signifikanten Änderungen. Dies entspricht den Daten aus anderen Studien der gleichen Forschungsgruppe [19, 20]. Eine Beeinflussung der beobachteten

Veränderungen der Mikrozirkulation durch eine Änderung der Makrozirkulation ist daher unwahrscheinlich.

Eine blutdrucksenkende Wirkung von RIC scheint auf Grund seiner Wirkungen auf das autonome Nervensystem [120, 133, 147] wahrscheinlich, konnte aber bisher nur in einem Selbstexperiment von Madias durch wiederholte Anwendung über mehrere Tage erzielt werden [148]. Größer angelegte klinische Studien zu diesem Thema sind nicht bekannt. In der hier vorgelegten Untersuchung konnte keine blutdrucksenkende Wirkung von RIC beobachtet werden.

## 5.5. MIKROZIRKULATIONSMESSUNG

Ziel dieser Studie war es insbesondere die Rolle des neuronalen Vermittlungsweges bei durch RIC getriggerten akuten Mikrozirkulationsveränderungen zu untersuchen. Unsere Hypothese besagte, dass diese nach Stimulussetzung an einer anästhesierten Extremität an der kontralateralen oberen Extremität schwächer ausfallen oder ausbleiben würden, wenn der RIC Effekt primär über einen neuronalen Vermittlungsweg initiiert wird oder die neuronale Vermittlung zur Übertragung des Effektes zum Zielgewebe ausschlaggebend ist.



**Abbildung 48:** Hypothese der Abschwächung der Mikrozirkulationsveränderung durch Anästhesie der stimulierten Extremität. grün hinterlegt: anästhesierte Extremität; schwach gelb: inhibierte afferente Nervenbahn; blau (1.) - parasympathische Nervenbahn; pink (2.) - sympathische Nervenbahn; Weiterleitung protektiv wirkender humoraler Faktoren durch die Blutbahn zur kontralateralen Extremität.

Aus den hier vorgelegten Ergebnissen ergibt sich, dieser Hypothese entsprechend, eine Abschwächung des RIC-Effektes auf die Mikroperfusion durch axilläre Plexusanästhesie am Stimulusarm. Insbesondere ist dies bei den Messungen des kutanen Blutflusses zu erkennen. Der Anstieg des Blutflusses zur Baseline in Gruppe C (Kontrollgruppe) im Vergleich zu Gruppen A (Interventionsgruppe) ergibt signifikant höhere Werte und ist insgesamt ausgeprägter. Dies wurde interpretiert als eine weniger ausgeprägte, durch RIC ausgelöste Vasodilatation nach Blockierung der afferenten Nervenbahnen. Diese Vasodilatation könnte, in Zusammenschau der bisherigen Erkenntnisse zur Wirkung von RIC auf das autonome Nervensystem [133, 147] durch eine Hemmung der vasokonstriktorischen Sympathikuswirkung auf die kutanen Gefäße erklärt werden. Bei Gruppe B wurden die durch RIC hervorgerufenen Mikrozirkulationsmessungen nach Blockierung der Nerven im Zielorgan untersucht. Hier zeigte sich ein signifikanter Abfall des Blutflusses in der kutanen Messung. Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die durch RIC erwirkten Änderungen zur Baseline nach Plexusanästhesie signifikant geringer. Da nach Plexusanästhesie auch der Einfluss des Sympathikus auf die Vasodilatation blockiert ist, stützen diese Ergebnisse die These, dass die in Gruppe A und C beobachteten Ergebnisse unter anderem durch eine Hemmung desselben bedingt sein könnten. Um die durch Plexusanästhesie bedingten Mikrozirkulationsänderungen mit denen durch RIC zu vergleichen wurden die Werte während RIC bei Gruppe B zusätzlich mit einer Ruhemessung vor Anlage der Plexusanästhesie verglichen. Hier ergab sich zu allen Messzeitpunkten eine ausgeprägte Erhöhung des Blutflusses zur Baseline auf bis zu 555% (35 min: 5,55; KI 2,160 – 8,945). Diese Werte können als maximal möglicher Blutfluss bei vollständig aufgehobener neurogener Regulation verstanden werden. Durch Durchführung des DIG-Manövers (Details siehe „2.3.2 PLEXUSANÄSTHESIE“) konnte eine suffiziente Blockade des Sympathikus durch Plexusanästhesie gezeigt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Sympathikusblockade in einem erhöhten Blutfluss resultiert. Außerdem konnte so gezeigt werden, dass die verwendete Methodik in der Lage ist eine signifikante Erhöhung des Blutflusses durch Sympathikusblockade entsprechend abzubilden. Dies unterstützt daher die These, dass die

gemessenen Blutflusserhöhungen nach RIC wiederum durch eine Sympathikushemmung bedingt sein könnten.

In der Blutflussmessung der tieferen Schichten (7-8mm) zeigt sich ein anderes Bild. Hier zeigt die Messung bei Gruppe A und C einen ähnlichen Verlauf mit signifikant erhöhten Blutflusswerten zur Baseline. Diese Erhöhung zeigt jedoch trendmäßig eine weniger ausgeprägte Dynamik als in der kutanen Messung. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Messtiefen sowie im direkten Vergleich der beiden Gruppen ist hier nicht festzustellen. Die Messung in 7mm Tiefe am Thenar bildet am ehesten die Mikrozirkulation der darunter liegenden Muskulatur ab. In der Muskulatur hat der Sympathikus in Ruhe eine deutlich weniger ausgeprägte vasokonstriktorische Wirkung als in der Haut [146]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Verläufe in den beiden Messtiefen sein. Bei Gruppe B zeigt sich nach signifikanter Erhöhung durch die Plexusanästhesie im Vergleich zur Kontrollgruppe kein weiterer signifikanter Anstieg des Blutflusses im Skelettmuskel durch RIC. Die Blutflusserhöhung durch Plexusanästhesie in der muskuloskelettalen Messung zeigt auch für Gruppe B eine weniger ausgeprägte Dynamik als in der kutanen Messung. Diese Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz. Ein weniger starker Einfluss des Sympathikus auf die Mikrozirkulation könnte auch diese Ergebnisse erklären. Da jedoch keine Studien bekannt sind, in denen die Unterschiede zwischen Perfusion von Haut und Skelettmuskulatur in gleicher Weise beleuchtet werden, fehlt es hier letztendlich an Belegen für die gefundenen Differenzen in den RIC getriggerten Effekten. Die Beobachtung, dass sich die Mikrozirkulationsänderungen bei allen Gruppen ähnlich verhalten und sich durchaus signifikante Unterschiede zeigen, stützt jedoch die präsentierten Ergebnisse. Auch eine Studie von Küntscher et al. lieferte Hinweise darauf, dass RIC in der Haut durch andere Mechanismen protektiv wirkt als in der Skelettmuskulatur [62]. Dort konnte ein protektiver Effekt durch ein sogenanntes „delayed ischemic preconditioning“ (IPC 24h vor der kritischen Ischämie) zunächst nur bei Muskellappen gefunden. Erst die akute Präkonditionierung zeigte auch eine signifikante Reduktion von postischämischer Nekrose in den adipokutanen Lappen [60].

In der kutanen Messung der venösen Gewebesauerstoffsättigung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Startwert der Messung zwischen den Gruppen A und C. Im Verlauf zeigt sich jedoch eine signifikant höhere  $\text{StO}_2$  in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe C. Im Hinblick auf die oben genannten Aspekte müssen diese Ergebnisse in Relation zum Blutfluss gesetzt werden. Der erhöhte Blutfluss in Gruppe C würde erwartungsgemäß bei konstanter Sauerstoffextraktion und venöser Drainage zu einer konsekutiv erhöhten  $\text{StO}_2$  führen. Da dieser Wert nicht erhöht ist, sondern im Vergleich zur Interventionsgruppe sogar signifikant niedriger, könnte daher auf eine erhöhte Sauerstoffextraktion nach RIC geschlossen werden. In der kutanen Messung ist eine durch RIC bedingte Änderung des Sauerstoffbedarfs unwahrscheinlich. Es wäre jedoch denkbar, dass RIC die Diffusion von Sauerstoff ins Gewebe verbessert und dies die höhere Differenz zwischen präkapillärer ( $\text{SO}_2$ ) und postkapillärer Sauerstoffsättigung ( $\text{StO}_2$ ) erklärt. Ähnliche Schlüsse zogen Hegelmaier et. al. [18]. Dort konnte RIC eine verbesserte Sauerstoffextraktion bei Patienten mit CRPS erwirken. Konsekutiv würden die erhöhten  $\text{StO}_2$ -Werte in Gruppe A auf eine weniger stark ausgeprägte Verbesserung der Sauerstoffextraktion hinweisen. Nach Plexusanästhesie zeigt sich in Gruppe B trotz deutlichem Blutflussanstieg in der kutanen Messung keine signifikante Änderung der Gewebesauerstoffsättigung. Durch die Applikation von RIC kommt es jedoch zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung in Gruppe B. Diese Werte zeigen jedoch keine statistische Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da durch RIC auch der kutane Blutfluss in dieser Gruppe signifikant reduziert wurde, könnten die Werte möglicherweise hierdurch erklärt werden. Jedoch ist auch hier eine durch RIC verbesserte Sauerstoffextraktion als Ursache denkbar.

Auch bei der venösen Gewebesauerstoffsättigung zeigt sich in der Messung der Skelettmuskulatur ein etwas anderer Trend als bei der kutanen Messung. Signifikante Unterschiede im direkten Vergleich der Gruppen A und C zeigen sich hier nicht. Die signifikanten Änderungen zur Baseline ergeben in Gruppe A einen Anstieg um 3,19% (76,81; +/- 11,31;  $p=0,032$ ) und bei Gruppe C einen maximalen Anstieg von 3,2% (15 min: 81,13; +/- 9,29;  $p=0,023$ ). In Gruppe C

zeigt sich noch ein weiterer signifikant erhöhter Wert während der ersten Ischämie. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass eine möglicherweise durch RIC verbesserte Sauerstoffextraktion im Skelettmuskel weniger ausgeprägt ist. Eine andere Theorie ist, dass die hypothesierte RIC getriggerte Sympathikushemmung auch den Ruhetonus der Muskulatur herabsetzt. Der Sauerstoffbedarf wäre folglich verringert und könnte eine verringerte Sauerstoffextraktion erklären. Desweiteren sollte jedoch auch die weniger stark ausgeprägte Blutflusserrhöhung der Gruppe C bei der Interpretation beachtet werden. Eine dennoch nur leicht erhöhte Gewebesauerstoffsättigung weist ebenso auf eine (wenn auch nur leichtgradig) verbesserte Sauerstoffextraktion hin. Gruppe B zeigt nach Plexusanästhesie bei nur leicht erhöhtem Blutfluss eine signifikant erhöhte Gewebesauerstoffsättigung zur Baseline und im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Änderung ist am ehesten auf den erhöhten Blutfluss ohne Anpassung oder Änderung der Sauerstoffextraktion zurück zu führen. Durch RIC-Applikation ändert sich jedoch dieses Bild. Die Gewebesauerstoffsättigung sinkt hier deutlich ab und zeigt signifikante Differenzen sowohl zur Baseline als auch zur Kontrollgruppe. Da der Blutfluss in der muskuloskelettalen Messung keine Änderung zeigt, könnten diese Ergebnisse entweder durch eine verbesserte Sauerstoffextraktion oder eine weniger verbesserte venöse Drainage erklärt werden. Letzteres scheint insbesondere durch die signifikante rHB-Erhöhung in dieser Gruppe wahrscheinlich.

Die Messung der rHB ergab in der kutanen Messung keine signifikanten Änderungen für Gruppe A und C. Der erhöhte Blutfluss geht daher in beiden Gruppen vermutlich mit einer entsprechend suffizienten venösen Drainage einher. Auch bei Gruppe B zeigt sich nach Plexusanästhesie trotz deutlichem Blutflussanstieg in der kutanen Messung nur ein geringer Anstieg der rHB. Interessanter Weise sinkt dieser Wert durch RIC signifikant ab. Dies kann als Verbesserung der venösen Drainage durch RIC interpretiert werden. Die Reduktion erreicht hier auch statistische Signifikanz zur Kontrollgruppe.

In der muskuloskelettalen Messung dagegen zeigt sich bei Gruppe A eine ausgeprägte Erhöhung der relativen Hämoglobinmenge im Vergleich zur Baseline (40 min: 1,31; KI: 1,042 – 1,584;  $p < 0,05$ ), welche ab der zweiten

Reperfusionphase statistische Signifikanz erreicht. Diese Werte sind als vermehrte Füllung der Venen zu interpretieren. Auch in Gruppe C zeigt sich dieses Bild. Bei Gruppe B ergibt sich nach Plexusanästhesie ebenfalls eine signifikante Erhöhung der rHB-Menge. Diese Änderungen sind sowohl signifikant höher als in der kutanen Messung als auch zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. RIC erwirkt in dieser Gruppe jedoch eine weitere Erhöhung der rHB im Skelettmuskel im Vergleich zur Baseline nach Plexusanästhesie. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise durch einen höheren venösen Gefäßwiderstand, resultierend aus einer geringer ausgeprägten RIC getriggerten Sympathikushemmung in der Skelettmuskulatur erklärt werden.

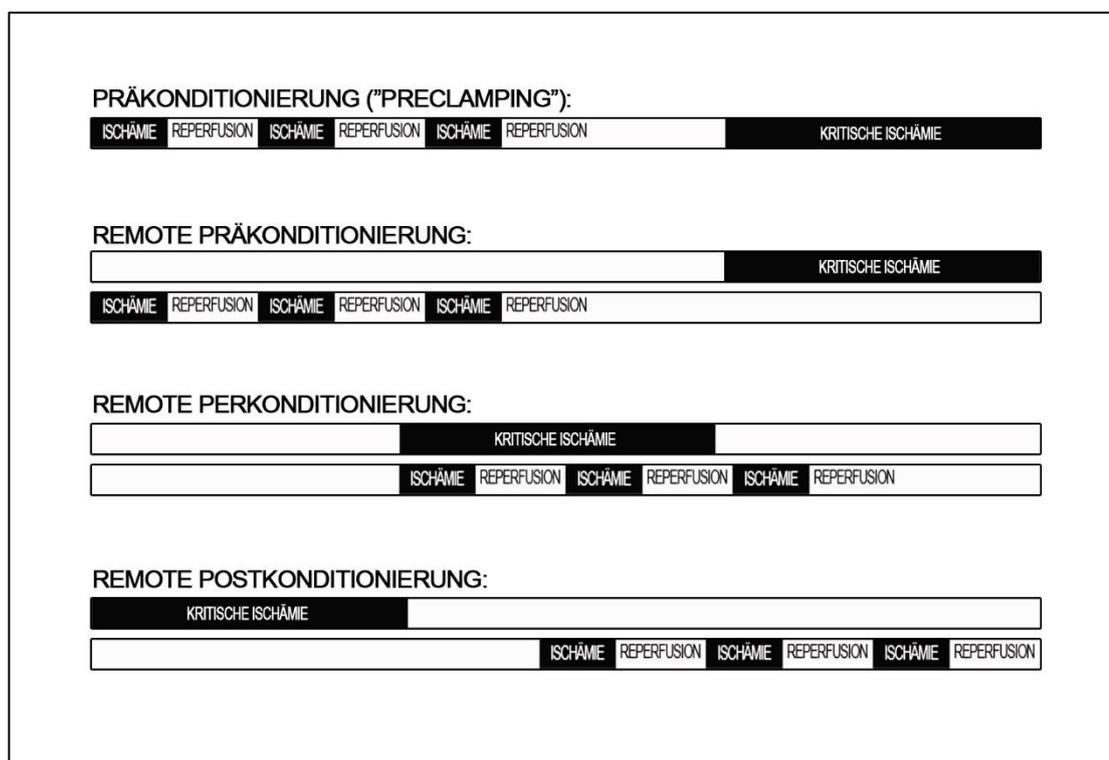
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass RIC zu einer erhöhten Haut- und Muskelperfusion führt und die Sauerstoffextraktion und die venöse Drainage in der Haut verbessert. Im Muskel führt RIC dagegen zu einer reduzierten Sauerstoffextraktion und erhöhter venöser Füllung. Eine mögliche Erklärung, die die Ergebnisse für beide Messungen erklären könnte, wäre eine Sympathikushemmung durch RIC. Im Muskel würde eine Reduktion des sympathikusvermittelten Ruhetonus mit geringerem Sauerstoffbedarf und geringer Unterstützung der venösen Drainage einhergehen. Die verbesserte Sauerstoffextraktion ist jedoch letztlich nicht allein durch eine Sympathikushemmung zu erklären. Eine entscheidende Komponente des humoralen Vermittlungsweg scheint gerade für eine verbesserte Sauerstoffdiffusion wahrscheinlich. Die Beobachtung, dass auch nach blockierter neurogener Regulation des Zielorgans eine erhöhte Differenz zwischen  $SO_2$  und  $StO_2$  durch RIC entsteht, stützt diese These zusätzlich. Die Verbesserungen der Mikrozirkulation durch RIC am Menschen wurde außerdem zuletzt auch in freien Lappenplastiken gezeigt [20]. In dem dort untersuchten denervierten Gewebe ist ebenso wie nach Plexusanästhesie keine lokale neurogene Regulation der Mikroperfusion möglich. Die dennoch beobachtete Verbesserung der Mikrozirkulation macht eine relevante humorale Komponente wahrscheinlich. Es ist daher anzunehmen, dass die sympathikushemmende RIC-Wirkung nur einen Teil der Wirkungen auf die Mikrozirkulation ausmacht. Die Anästhesie des Stimulusorgan (Gruppe A)

hingegen zeigt eine Reduktion der RIC getriggerten Vasodilatation und der verbesserten kutanen Sauerstoffextraktion. Die in der Kontrollgruppe beobachteten akuten Effekte von RIC auf die kutane Mikrozirkulation sind demnach signifikant abgeschwächt, wenn die Erzeugung und Weiterleitung eines neuronalen Anfangssignals durch Anästhesie blockiert wird. Nichtsdestotrotz kann weiterhin eine signifikante Erhöhung des Blutflusses erreicht werden. Folglich kann der neurogenen Komponente eine relevante Rolle sowohl in der Initiierung als auch der Weiterleitung und der Vermittlung im Zielorgan eingeräumt werden. Anders als in verschiedenen Tierstudien konnte eine Unterbrechung der neuronalen Signalkaskade durch Plexusanästhesie jedoch den akuten RIC Effekt auf die Mikrozirkulation nicht vollkommen aufheben [105]. Donato et. al. [105] untersuchten jedoch den Einfluss der intakten Innervation sowie den des Parasympathikus auf den kardioprotektiven Effekt von RIC am Kaninchenhinterlauf und beschrieben, dass durch die Dissektion von Spinalnerven, bilaterale Vagotomie und Atropingabe der Effekt von RIC jeweils aufgehoben wurde. Mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse bieten die sehr unterschiedlichen Versuchsaufbauten, Spezies und Zielorgane.

In einer Vorstudie aus unserer Forschungsgruppe konnte gezeigt werden, dass die am Menschen durch RIC ausgelöste Mikrozirkulationserhöhung unabhängig von der konditionierten Gewebemasse ist [19]. Dies macht hier eine alleinige humorale Vermittlung unwahrscheinlich. Die Vermutung war, dass das Aufpumpen des Tourniquets zu einer Aktivierung von drucksensiblen Mechanorezeptoren führt und so ein neuronales Signal erzeugt, welches über afferente Nervenbahnen weitergeleitet schließlich den RIC-Effekt im Zielorgan auslöst. Es entstand die These, dass die Stärke der ausgelösten Mikrozirkulationserhöhung möglicherweise stärker von dem Grad der Innervation des Stimulusorgans als von dessen Gewebemasse abhängt [19]. Aus den hier vorgelegten Ergebnissen kann über die Rolle der Innervationsdichte des Stimulusorgans keine Aussage gemacht werden. Eine alleinige neuronale Auslösung der RIC Effekte scheint jedoch unwahrscheinlich. In Verbindung mit oben genannter Studie [19] wäre eine mögliche Erklärung, dass die neuronale Aktivierung zu einer potenzierenden

Wirkung des humoralen Signals führt und das diese Potenzierung bei Stimulussetzung am Arm stärker ausfällt als am Bein. Um diese Frage zu klären, könnte der erzeugte RIC-Effekt mit Stimulussetzung an einem anästhesierten Arm, mit dem bei Stimulussetzung an einem anästhesierten Bein verglichen werden. Eine Potenzierung des RIC-Effektes auf die kutane Mikrozirkulation könnte auch die unterschiedlichen Ergebnisse in Gruppe A und C erklären[126].

Neben der Präkonditionierung, bei der die Konditionierung vor dem kritischen Ischämieereignis durchgeführt wird, gibt es mittlerweile auch das Konzept der Perkonditionierung (Konditionierung während der kritischen Ischämie; siehe Abbildung 49) und das der Postkonditionierung, welches eine Konditionierung erst im Anschluss an das ischämische Ereignis beschreibt.



**Abbildung 49:** Unterschiedliche Konzepte der ischämischen Konditionierung. Auch wenn die meisten Studien bisher vor allem die Präkonditionierung untersuchten, so sind doch gerade die beiden anderen Zeitpunkte für die klinische Anwendung interessant. Zumeist ist ein kritisches ischämisches Ereignis nicht vorher zu sehen (z.B. Myokardinfarkt; Schlaganfall) und eine mögliche Therapie kann erst im Anschluss oder frühestens währenddessen

durchgeführt werden. Basalay et al. zeigten, dass die parasympathische neuronale Vermittlung nur bei Prä- sowie Perkonditionierung eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Der protektive Effekt der Postkonditionierung ließ sich auch durch bilaterale Vagotomie im Rattenmodell nicht relevant beeinflussen [64]. Daraus wurde geschlossen, dass die Postkonditionierung über eine andere Kaskade ihre protektive Wirkung entfaltet. Denkbar wäre, dass hier dem autonomen Nervensystem sowie möglicherweise auch den sensorischen Neuronen eine geringere Rolle zukommt. Da in unserer Studie nur die akute Mikroperfusionsänderung während RIC gemessen wurde, können hierzu keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. Ferner wurde gezeigt, dass es ein Kurz- und ein Langzeitfenster der RIC Wirkung gibt. Die Ergebnisse von Loukogeorgakis et. al. zeigten dabei eine Blockade der Protektion vor Endothelschäden, ausgelöst durch RIC, nach Injektion des autonomen Ganglionblockers Trimetaphrin bei kritischer Ischämie vier bzw. 24 Stunden nach RIC. Der protektive Effekt nach 48h konnte durch Trimetaphrin nicht blockiert werden [63]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich die Vermittlungs- und Auslösungswege nicht nur zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen der Konditionierung, sondern auch in den verschiedenen Zeitfenstern unterscheiden. Unter Respektierung dieser Erkenntnisse lassen sich unsere Ergebnisse daher nicht auf die unterschiedlichen RIC-Protokolle und zeitlichen Wirkungsfenster übertragen. Auch über den Einfluss der neurogenen Vermittlung auf die Auslösung anderer protektiver RIC-Effekte kann keine eindeutige Aussage gemacht werden.

## **5.6. EINFLUSSFAKTOREN**

Zwar wurde die kardioprotektive Potenz von RIC schon häufig beschrieben, eine tatsächliche Verringerung der Mortalität oder verkürzte Krankenhausaufenthalte konnten jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. Ein Review von Breevoord et. al. zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nach akuten kardialen Ereignissen [59]. Da die eingeschlossenen Versuchsreihen sowohl in der Methodik als auch in den verwendeten RIC-

Protokollen stark variieren, ist die Aussagekraft jedoch fraglich. Hausenloy et. al. bestätigten diesen Trend jedoch in einer Multizenterstudie mit insgesamt 1612 eingeschlossenen Patienten. Hier zeigte sich das RIC das Langzeitergebnis bei Patienten nach elektiven kardiochirurgischen Operationen nicht signifikant verbesserte [94]. Moretti et. al. untersuchten eine andere Möglichkeit RIC in einem klinischen Setting einzusetzen und beschrieben eine Reduktion von kontrastmittelinduzierter Nephropathie (CIN) bei Patienten, welche eine koronare Intervention erhielten. Jedoch konnte dieser protektive Effekt nur in der Gesamtpopulation und bei Patienten, die nicht unter Diabetes mellitus litten, nachgewiesen werden. Patienten mit Diabetes zeigten keinen signifikanten Unterschied in der postinterventionellen Auftretenshäufigkeit von CIN mit und ohne RIC [90]. Eine grade erst veröffentlichte Metaanalyse zeigte auch bei Patienten mit Diabetes eine Reduktion von CIN [149].

Eine mögliche Erklärung für die bisherigen Probleme des effektiven Einsatzes von RIC im klinischen Alltag könnte darin bestehen, dass in den meisten Studien, welche sich mit RIC beschäftigen die Untersuchungen entweder an genetisch homogenen Versuchstieren oder an gesunden Probanden durchgeführt wurden. Dies spiegelt den Durchschnittspatienten, welcher einer kritischen Ischämie ausgesetzt wird, nicht wider. Insbesondere ältere, multimorbide Patienten könnten jedoch von dem Potential des RIC profitieren sofern es im richtigen Setting eingesetzt wird. Dies setzt voraus, dass mehr Erkenntnisse über mögliche Modulationen der RIC Effekte durch Risikofaktoren wie z.B. Alter, Rauchverhalten und Geschlecht gewonnen werden, um möglicherweise die Applikation und die verwendeten Protokolle für die jeweiligen Patientengruppen zu optimieren.

Es sind zahlreiche Faktoren bekannt, die die Makro- und Mikroperfusion beeinflussen. Tabakrauchen beispielsweise wird als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen. Es konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauchen zu einer Dysfunktion der Endothelzellen [150] und einer geringer ausgeprägten Vasodilatation der kleinen Gefäße nach Acetylcholingaben führt [151]. Okorie et al. konnte wiederum zeigen, dass RIC zu einer verbesserten Endothelfunktion bei Menschen führte [152]. Diese

Ergebnisse machen einen positiven Effekt von RIC auf die Mikrozirkulation bei Rauchern wahrscheinlich. Des Weiteren ist bekannt, dass auch das Lebensalter sowie das Geschlecht einen Einfluss auf Mikroperfusion und Mikroperfusionsänderungen haben. Ein Einfluss dieser Faktoren auf die RIC-Wirkung scheint daher ebenfalls wahrscheinlich.

### **5.6.1. RAUCHVERHALTEN**

Bezüglich des Tabakrauchens zeigte sich in dieser Studie bei den Nichtrauchern ein signifikant erhöhter Blutfluss im Vergleich zur Baseline an je fünf Messpunkten (z.B.: 5 min: 1,56; KI: 1,161 – 1,961;  $p < 0,05$  und 35 min: 2,39; KI: 1,352 – 3,423;  $p < 0,05$ ) sowohl in der kutanen als auch in der muskuloskelettalen Messung (z.B.: 5 min: 1,37; KI: 1,089 – 1,645;  $p < 0,05$  und 35 min: 1,57; KI: 1,071 – 2,069;  $p < 0,05$ ). Bei den Rauchern dagegen zeigt die oberflächliche Messung einen deutlich flacheren Verlauf ohne statistisch signifikante Änderungen zur Baseline. Während der muskuloskelettalen Messung erreichen die Raucher an zwei Messpunkten signifikante Erhöhungen zur Baseline, welche jedoch Beide unter denen der Nichtraucher liegen (5 min R: 1,25; KI: 1,086 – 1,411 vs. NR: 1,37; KI: 1,089 – 1,645 und 20 min: R: 1,24; KI: 1,063 – 1,422 vs. NR: 1,41; KI: 1,043 – 1,776). Trotz des deutlichen Trends in beiden Messtiefen erreichen die Unterschiede zwischen den Gruppen im direkten Vergleich keine statistische Signifikanz.

Der deutlichere Trend in der Messung des Blutflusses zeigt sich in der muskuloskelettalen Messung auch für die Gewebesauerstoffsättigung. Hier konnten bei den Nichtrauchern signifikante Erhöhungen in allen drei Ischämiephasen gemessen werden (5min: 1,06; KI: 1,013 – 1,109; 20 min: 1,06; KI: 1,006 – 1,107 und 35 min: 1,07; KI: 1,002 – 1,134;  $p < 0,05$ ). Bei den Rauchern dagegen wurde über die gesamte Messung weder in der Haut noch in der Muskulatur eine signifikante Änderung der Gewebesauerstoffsättigung erreicht.

Auch der relative Hämoglobingehalt stieg bei den Nichtrauchern deutlich an und erreichte an sechs Messpunkten signifikant erhöhte Werte. In der Gruppe

der Raucher ist nur ein signifikanter Wert messbar, welcher jedoch weniger hoch ist als alle bei den Nichtrauchern.

Die Mikrozirkulationserhöhung nach RIC ist demnach bei den Nichtrauchern im Vergleich zu den Rauchern deutlich ausgeprägter. Über den Einfluss des Rauchens auf eine verbesserte Sauerstoffdiffusion ins Gewebe oder eine verbesserte venöse Drainage zeigen sich jedoch keine eindeutigen Ergebnisse. Es ist daher denkbar, dass die Unterschiede in den Änderungen der Parametern  $StO_2$  und rHb vorrangig durch die deutlich stärkere RIC getriggerte Vasodilatation bei den Nichtrauchern bedingt ist. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, das Rauchen eine Interaktion mit RIC erzeugt, welche die Sympathikushemmung abschwächt. Edvinsson et al. zeigten das Rauchen auch die durch ACH-Gabe und lokale Wärme induzierte Vasodilatation vermindert [151]. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass Rauchen sowohl in den glatten Muskelzellen als auch in den Endothelzellen zu Dysfunktionen führt. Diese These könnten auch für die in dieser Studie beobachtete abgeschwächte RIC-Wirkung bei Rauchern eine Erklärung bieten. Denkbar wäre außerdem, dass eine verminderte basale Produktion von Stickstoffmonoxid bei Rauchern zu diesen Ergebnissen beiträgt [153]. Die Wirkung des Sympathikus an den Gefäßen wird nämlich unter anderem durch Stickstoffmonoxid vermittelt [146]. Ob das Rauchverhalten jedoch auch die Detektion des Stimulus, dessen Übertragung auf die kontralaterale Extremität oder lediglich die entsprechende Änderung der Mikrozirkulation moduliert, kann hieraus nicht geschlossen werden. Unsere Daten legen einen relevanten Einfluss des Zigarettenrauchens auf die protektive Wirkung des RIC nahe. Diese Daten decken sich mit Ergebnissen, die Nakamura et al. 2009 publizierten [154]. Dort wurde gezeigt, dass Rauchen die durch RIC verbesserte Endothelfunktion aufhebt. Diese verbesserte Endothelfunktion führten die Autoren auf eine durch RIC gesteigerte Stickstoffmonoxid-Produktion zurück. Nakamura et al. verwendeten zur Konditionierung ein RIC-Protokoll bei dem eine Applikation von 5 min Ischämie sechsmal täglich über einen Zeitraum von einem Monat erfolgte. Trotz der unterschiedlichen RIC-Protokolle, Messzeitpunkten (sofort vs. nach 4 Wochen) und erhobenen Parametern unterstützen beide Studien die Annahme, dass Rauchen in die

protektiven Kaskaden des RIC eingreift und den Effekt abschwächt. Dies scheint sowohl für akute Wirkungen wie auch für Späteffekte zu gelten. Eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse einer Multizenterstudie von Ejiri et al. zeigte jedoch einen anderen Trend [155]. Hier wurde der protektive Effekt von RIC bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und der Einfluss von Tabakrauchen untersucht. Es zeigte sich, dass der Myokardschaden (gemessen durch CKMB und cTNT Level im Plasma) in der Gruppe der Raucher durch RIC signifikant verringert werden konnte, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen sei das sogenannte „Smoker’s paradox“ erwähnt [156]. Dieses besagt, dass beim akuten Myokardinfarkt ein verkürzter Krankenhausaufenthalt und auch verringerte hospitalisierte Mortalität bei Rauchern besteht. Wodurch dieser Effekt entsteht und ob es dafür zellbiologische Ursachen gibt, ist bislang ungeklärt. Eine Verzerrung durch Kofaktoren, wie jüngeres Alter und daher weniger Komorbiditäten bei Rauchern wurde diskutiert. Eine andere Vermutung war, dass der STEMI bei Rauchern vorrangig thrombogen und nicht atherogen ist und daher auf die gängige thrombolytische akute STEMI-Therapie besser anspricht. Etwas Ähnliches wäre bei der Erklärung der stärkeren Effekte von RIC auf Myokardschäden nach PCI bei Rauchern denkbar. RIC bedingt nachweislich eine verbesserte Endothelfunktion, welche wiederum bei Rauchern vorgeschädigt ist und daher mehr Verbesserungspotential bietet. Es sei jedoch außerdem angemerkt, dass in oben genannter Publikation in der Nichtrauchergruppe keine protektive Wirkung auf das Myokard durch RIC beobachtet wurde. Auch wenn die Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle (kein RIC) nicht signifikant sind decken sich diese Ergebnisse nicht mit den meisten anderen Untersuchungen [23, 157, 158]. Wodurch diese Diskrepanz entsteht, kann hier letztlich nur vermutet werden. Die Aussagekraft der Daten sollte jedoch kritisch betrachtet werden. Des Weiteren wird bei Ejiri et al. [155] der postinterventionelle Myokardschaden untersucht. In unserer Studie und bei Nakamura et al.[154] ist das untersuchte Zielgewebe jedoch die obere Körperschicht. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten daher auch durch die verschiedenen Zielorgane entstanden sein. Die ausgelöste Endkaskade der protektiven RIC Wirkung wurde bereits als zumindest teilweise organspezifisch vermutet und

ein unterschiedlich großer Einfluss des Rauchens ist daher denkbar. Zur weiteren Untersuchung der gegenseitigen Beeinflussung von Rauchen und RIC in Bezug auf die protektive Potenz bei Lappenplastiken sollten speziell zur Beantwortung dieser Frage designte Studien mit großen Fallzahlen durchgeführt werden.

### **5.6.2. ALTER**

Heinen et al. injizierten Ratten das Plasma von jungen, alten und weiblichen sowie männlichen Menschen vor bzw. nach RIPC und untersuchte anschließend den Infarkt protektiven Effekt. Es zeigte sich, dass die Stärke der protektiven Wirkung sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängig zu sein scheint. In dieser Studie hatte Plasma von weiblichen Probandinnen keine kardioprotektive Wirkung und die der jungen, männlichen Probanden war ausgeprägter als die der alten, männlichen Probanden [159]. Der renoprotektive Effekt von RIC zeigte sich in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Zhou et al. bei jungen Patienten ausgeprägter als bei älteren [160]. Es ist daher denkbar, dass auch die direkten Mikrozirkulationsänderungen nach RIC Geschlechts und Alters abhängig sind.

Dies deckt sich nur teilweise mit unseren Ergebnissen. Zur Untersuchung dieser These haben wir in unserer Studie die Ergebnisse der Patienten mit Lebensalter kleiner und gleich 35 und älter als 35 sowie Frauen mit Männern verglichen. Zwar konnten in der kutanen Messung bei den jungen Patienten mehr signifikante Erhöhungen des Blutflusses erreicht werden, in der muskuloskelettalen Messungen zeigte sich jedoch in der Gruppe der älteren Patienten eine deutlichere Dynamik. Zwischen den beiden Gruppen im direkten Vergleich gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Messung der Gewebesauerstoffsättigung ist jedoch eine deutliche Erhöhung in der Gruppe der jüngeren Patienten zu verzeichnen, die während der zweiten Reperfusionphase signifikant unterschiedlich zur Gruppe der Älteren ist (J: 1,07; KI: 1,030 – 1,106 vs. Ä: 0,99; KI: 0,958 – 1,027;  $p < 0,05$ ). Auch in der Messung der rHB scheint die Dynamik in der Gruppe der jüngeren Patienten stärker zu sein. In der kutanen Messung wird hier von den jungen Patienten

eine signifikante Erhöhung zur Baseline direkt in der ersten Ischämiephase erreicht (5 min: 1,02; KI: 1,001 – 1,048). Die älteren Patienten dagegen zeigen während der zweiten Reperfusionphase sogar einen signifikant erniedrigten rHB Wert (30 min: 0,97; KI: 0,941 – 0,997;  $p < 0,05$ ). In der muskuloskelettalen Messung zeigen zwar beide Gruppen eine Erhöhung zur Baseline, die Dynamik in der Gruppe der jungen Patienten ist jedoch stärker, und erreicht auch höhere signifikante Änderungen (J: 40 min: 1,29; 1,031 – 1,552;  $p < 0,05$  vs. Ä: 20 min: 1,16; KI: 1,042 – 1,285;  $p < 0,05$ ).

Zusammenfassend zeigt sich zwar teilweise eine ausgeprägtere RIC-getriggerte Vasodilatation bei den jungen Patienten, bezüglich der verbesserten Sauerstoffextraktion ist in der kutanen Messung jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen zu finden. In der Muskulatur dagegen scheint die hypothesierte Sympathikushemmung und der damit reduzierte Sauerstoffbedarf bei den jungen Patienten deutlich ausgeprägter und zeigt daher signifikant höhere Gewebesauerstoffsättigungswerte als bei den älteren Patienten. Auch die venöse Füllung scheint in der Gruppe der jungen Patienten insbesondere in der muskuloskelettalen Messung deutlicher ausgeprägt zu sein. Es wurde gezeigt, dass die Sympathikus-assoziierte Regulation der Mikrozirkulation im Alter abnimmt [161, 162]. Mögliche Änderungen der Sympathikusaktivität würden daher zu weniger ausgeprägten Sympathikus assoziierten Änderungen der Mikrozirkulation bei älteren Patienten führen. Daher könnte eine stärker reduzierte Unterstützung der venösen Drainage durch geringere Sympathikusaktivität bei den jungen Patienten als mögliche Erklärung für die nach RIC stärker erhöhten rHB Werte in Betracht kommen.

Ein Grund für die unterschiedlichen Trends im Vergleich zu den Ergebnissen von Heinen et al. könnte auch der geringe altersmäßige Unterschied im Vergleich zu den Probanden der o.g. Studie sein (J: 28,87; KI: 26,939 – 30,795 vs. Ä: 45,06; KI: 42,748 – 47,386 im Vergleich: J: 23 +/-1 vs. Ä: 68 +/- [159]). Möglicherweise sind die hier gemessenen Unterschiede daher nicht primär auf das unterschiedliche Alter der Patienten zurückzuführen, sondern auf andere Merkmale. Da die Studie nicht primär zum Vergleich der Ergebnisse nach Alter designt wurde, konnte für diese Gruppen kein Matching in Bezug auf

Rauchverhalten und Geschlecht für die verglichenen Patienten durchgeführt werden. Dies führte zu einer ungleichen Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern sowie Frauen und Männern in den Gruppen. In der Gruppe der jungen Patienten zum Beispiel war der Anteil der Raucher (J: 53 % vs. Ä: 40%) und der Frauen (J: 47% vs. Ä: 33%) höher als bei den älteren Patienten. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Dennoch sind Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Merkmalen wahrscheinlich. Da der Einfluss des Zigarettenrauchens als hoch wahrscheinlich angenommen werden kann, ist dieser Faktor möglicherweise von größerer Relevanz, als der vergleichsweise geringe Altersunterschied zwischen den Gruppen

Jedoch macht die verminderte Sympathikusaktivität im Alter [161, 162] in Verbindung mit der Annahme, dass eben diese für die hier präsentierten Ergebnisse ausschlaggebend ist einen altersabhängigen Effekt von RIC auf die Mikrozirkulation plausibel.

### **5.6.3. GESCHLECHT**

In der Messung des Blutflusses zeigt sich in beiden Messtiefen eine deutlich stärkere Dynamik nach RIC in der Gruppe der Frauen. Auch bei der muskuloskelettalen Messung des relativen Hämoglobinwertes zeigt sich dieser Trend, wohingegen in der kutanen Messung keine relevanten Änderungen beobachtet werden können. In der kutanen Messung der Gewebesauerstoffsättigung zeigt sich lediglich bei den Männern ein signifikanter Abfall im Vergleich zur Baseline gegen Ende der Messung. Bei den Frauen zeigt sich zwar ein deutlicher Anstieg von  $\text{StO}_2$  jedoch werden hier keine statistischen Signifikanzen erreicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Effekte auf die Mikrozirkulation nach RIC in den vorgelegten Messungen bei den Frauen ausgeprägter war als bei den Männern. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Heinen et al. welche das männliche Geschlecht als das mit den höheren RIC-Effekten identifizierte [159]. In Studien an Ratten jedoch zeigte sich in unterschiedlichen Konstellationen, kongruent zu den hier vorgelegten Ergebnissen, ein positiver Effekt auf RIC-Wirkungen durch weibliches Geschlecht [163, 164]. Kwan et al.

konnten außerdem zeigen, das Serum von konditionierten postmenopausalen Frauen keinen protektiven Effekt auf Kardiomyozyten hatte [165]. Das Serum von prämenopausalen Frauen hatte jedoch sogar vor einer Konditionierung einen protektiven Effekt. Diese Ergebnisse machen es denkbar, das Östrogen den RIC-Effekt möglicherweise verstärkt. So könnten auch die ausgeprägteren Mikrozirkulationserhöhungen bei den Frauen in der hier vorgelegten Studie erklärt werden.

Es sei jedoch auch hier angemerkt, dass die Gruppen nicht gematcht wurden. Unterschiede zwischen Frauen und Männern könnten daher auch hier aufgrund von unterschiedlicher Verteilung in Bezug auf andere Merkmale zustande kommen. Die Frauen haben einen Raucheranteil von 25% wohingegen der Raucheranteil bei den Männern mehr als doppelt so hoch ist (55,56%). Auch hier unterscheiden sich Frauen und Männer jedoch statistisch nicht voneinander. Da jedoch die Unterschiede zwischen Frauen und Männern ähnlich ausgeprägt sind wie die zwischen Rauchern und Nichtrauchern, scheint zumindest eine ähnlich hohe Relevanz für das Geschlecht wie für das Rauchverhalten zu bestehen. Denkbar wäre zudem, dass die beiden Faktoren sich gegenseitig verstärken.

## 5.7. MIKROZIRKULATIONSÄNDERUNGEN DURCH DIE PLEXUSANÄSTHESIE

Während der Anlage der Plexusanästhesie konnten eine signifikante Erhöhung aller drei Parametern gemessen werden. Diese ist vermutlich auf die durch die Anästhesie bedingte Sympathikolyse zurückzuführen. Im Ruhezustand erzeugt der Sympathikus einen Grundtonus in der glatten Gefäßmuskulatur, welcher die Gefäße mitteleng stellt [146]. Die gemessenen Werte könnten daher als Mikrozirkulation bei Abwesenheit von neuronal vermittelten Regulationsmechanismen verstanden werden. Die durch Plexusanästhesie erwirkten Erhöhungen des Blutflusses, der Gewebesauerstoffsättigung und der relativen Hämoglobinmenge in der Skelettmuskulatur sind signifikant höher als die durch RIC ausgelösten Änderungen der Mikrozirkulation. In der kutanen Messung ist lediglich der Blutfluss signifikant höher als nach RIC.

Diese Beobachtung unterstützt die These das eine RIC getriggerten Sympathikushemmung zur Änderung der Mikrozirkulation beiträgt. Nach vollständiger Blockierung des Sympathikus durch das Lokalanästhetikum kann daher auch keine signifikante Erhöhung des Blutflusses durch RIC mehr erwirkt werden. Interessant zu beobachten ist hier außerdem, dass auch nach Plexusanästhesie die Blutflusserhöhung kutan deutlich höher ist, als in der muskuloskelettalen Messung. Dies lässt darauf schließen, dass der Einfluss des Sympathikus auf den Blutfluss in den beiden Messtiefen unterschiedlich ausgeprägt ist und untermauert daher die These, dass auch die RIC getriggerte Sympathikushemmung in der Skelettmuskulatur [133] eine weniger stark ausgeprägte Blutflusserhöhung erzeugt. Die Gewebesauerstoffsättigung zeigt nur in der muskuloskelettalen Messung signifikant erhöhte Werte nach Plexusanästhesie. Da die gesamte Messung in Ruhe durchgeführt wurde, könnten diese Beobachtungen so interpretiert werden, dass die Skelettmuskulatur bei erhöhtem Sauerstoffangebot keinen erhöhten Sauerstoffbedarf hatte und auch keine verstärkte Sauerstoffextraktion stattfand. Außerdem ist anzunehmen, dass auch durch die Plexusanästhesie der Grundtonus der Muskulatur [146] herabgesetzt ist und daher der Sauerstoffbedarf nach Anästhesie sogar geringer ist als in Ruhe. Dies könnte

eine Erklärung für die gemessenen signifikanten  $\text{StO}_2$  Erhöhung in der Skelettmuskulatur sein.

Die relative Hämoglobinmenge zeigte in der muskuloskelettalen Messung einen signifikanten Anstieg nach Plexusanästhesie der sehr viel ausgeprägter ist als die Änderungen in der kutanen Messung. Dieser Anstieg könnte wiederum durch den reduzierte Grundtonus der Muskulatur [146] erklärt werden. Die damit einhergehende geringere Unterstützung der venösen Drainage durch die Skelettmuskulatur resultiert in einem höheren venösen Füllungszustand und führt daher zu einem Anstieg der relativen HB-Menge. Letztendlich unterstützen die hier präsentierten Ergebnisse auch die gefunden Mikrozirkulationsänderungen in der Messung von Gruppe A und C, da sich ein ähnliches Verhalten der Messgrößen zueinander in den unterschiedlichen Messtiefen zeigt wie nach RIC.

Es gibt bereits zahlreiche Untersuchungen, die die distale Perfusionserhöhung als Indikator für eine erfolgreiche Plexusanästhesie diskutieren [166-168]. In den genannten Arbeiten wurde allerdings bisher in erster Linie die Makroperfusion durch teils aufwendige Methoden bestimmt (z.B.: Messung des Blutflusses an der Bifurkation der A. brachialis oder distalen und proximalen A. radialis). In der hier vorgelegten Studie konnte belegt werden, dass auch die Mikroperfusion nach erfolgreicher Plexusanästhesie signifikant ansteigt und sich daher die nicht invasive hier verwendete Methode zur Kontrolle der erreichten Wirkung des Lokalanästhetikums eignet. Die Messung der muskuloskelettalen Sonde ergab nach Injektion des Lokalanästhetikums einen signifikanten Anstieg des Blutflusses auf bis zu 317% des Ruhewertes (45 min: 3,17; KI 1,48 – 4,87;  $p < 0,05$ ). In der kutanen Messung stieg der Blutfluss sogar auf bis zu 555% (75 min: 5,55; 2,16 – 8,94).

## **5.8. EINSCHRÄNKUNGEN**

Die hier präsentierten Ergebnisse sind unter Beachtung einiger Einschränkungen zu interpretieren. Da dies die erste bekannte Studie an Menschen ist, die die Rolle der afferenten Nervenbahnen am Stimulusorgan bei einer durch RIC ausgelösten Mikrozirkulationsänderung untersucht,

müssen zur Einordnung der Ergebnisse Untersuchungen an anderen Spezies und Zielorganen herangezogen werden. Eine klare Einordnung der Ergebnisse ist daher nur bedingt möglich.

Die Fallzahl ist mit 15 Patienten pro Gruppe außerdem vergleichsweise klein und die Aussagekraft der Ergebnisse daher kritisch zu betrachten. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Gleichwohl haben die Untersuchungen signifikante Ergebnisse gezeigt.

Da primär der Einfluss der Blockade der afferenten Nervenbahnen auf den Effekt des RIC untersucht werden sollte, wurden die Ausschlusskriterien so gesetzt, dass eine möglichst potente RIC Wirkung entstehen kann und diese durch möglichst wenige andere Faktoren beeinflusst wird (z.B.: keine bekannten Gefäßerkrankungen, keine vasoaktive Medikation, weitere siehe Tabelle 1 auf Seite 30). Dies hatte jedoch zur Folge, dass die Studienpopulation sich in den Merkmalen Alter und Raucheranteil von der deutschen Gesamtpopulation deutlich unterscheidet und die Ergebnisse daher nicht uneingeschränkt übertragbar sind. Die Patientengruppe, für deren Therapie die hier gefundenen Ergebnisse am ehesten relevant sind, sind Patienten, welche eine mikrochirurgische Rekonstruktion benötigen. Im Vergleich zu dieser Patientengruppe zeigt die Studienpopulation eine annähernd gleiche Verteilung in den o.g. Merkmalen (detaillierte Angaben sind im Abschnitt „4.1. Patienten und Methodik“ zu finden.)

Des Weiteren sei hier erneut darauf hingewiesen, dass die Subgruppen zur Analyse der Einflussfaktoren auf Grund des Studiendesigns nicht gematcht waren. Eine Beeinflussung durch eventuelle Kofaktoren kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse hier sollten demnach als Trend angesehen werden und bedürfen der Bestätigung durch speziell zu diesem Zweck designte Studien mit höheren Fallzahlen.

In dieser Studie wurde die Hand als Zielorgan zur Messung der Mikrozirkulation ausgewählt. Dies geschah, da sich die Hand in Vorstudien aus verschiedenen Gründen für Messungen dieser Art bewährt hat [18, 98, 139]. Als äußerst gut innerviertes Körperteil unterliegt sie und insbesondere die kutane Mikrozirkulation besonderen feinen Regulationsmechanismen. Die

durch RIC bedingten Änderungen sind daher dort besonders gut messbar. Eben dies führt jedoch auch dazu, dass schon kleine Änderungen der Messbedingungen (z.B.: kleine Bewegung des Daumens) zu großen Schwankungen in der Messung führen können. Zur Limitierung solcher Messfehler erfolgte eine ständige Kontrolle der Messwerte durch die Untersucherin auf dem Monitor des O2C-Gerätes (siehe Abbildung 6 S. 35). Eine andere methodische Fehlerquelle war die korrekte Fixation der Sonden auf der Haut. Durch die Verwendung der firmenspezifischen doppelseitigen Klebefolien konnten hier keine Probleme detektiert werden. Schließlich kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass dennoch Messfehler methodischer Art in die Ergebnisse mit eingegangen sind.

Das O2C-Gerät wird stetig verbessert und optimiert. Die Geräteversion, welche in dieser Studie verwendet wurde, zeigte im Vergleich zur aktuellsten Version eine subjektiv deutlich höhere Empfindlichkeit gegenüber Schwankungen der Druck- und Lichtverhältnisse. Auch hierdurch entstandene Messfehler können nicht ausgeschlossen werden.

Durch das spezielle Protokoll der Studie konnte die Studie nicht verblindet durchgeführt werden. Eine gewisse Beeinflussung der Ergebnisse dadurch ist ebenfalls denkbar.

In dieser Studie wurde die Mikrozirkulationsveränderung nach RIC gemessen. RIC hat jedoch noch andere Wirkungen, welche in dieser Studie nicht untersucht wurden. Die Aussagen bezüglich einer Auslösung des RIC Effektes und der Relevanz der untersuchten Einflussfaktoren können daher nicht unkritisch auf andere Effekte als die Mikrozirkulationsveränderung in den oberen Körperschichten übertragen werden.

## **5.9. AUSBLICK**

Die Effekte, die RIC hervorruft, sind bereits vielfach beschrieben. Die aktuelle Forschung befasst sich insbesondere mit der Umsetzung der Erkenntnisse in den klinischen Alltag und stößt dabei auf zahlreiche Probleme. So vielversprechend die Ergebnisse in der experimentellen und präklinischen Forschung auch sind, die Anwendung von RIC an den entsprechenden

Patientengruppen ist bisher nur teilweise erfolgreich. Einzelne Studien weisen jedoch darauf hin, dass bei richtiger Adjustierung der RIC Applikation seine protektive Potenz zu verringerter Morbidität und Mortalität in diversen Einsatzgebiete führen könnte [88, 169].

Die klinische Anwendung von RIC befindet sich schließlich noch in ihren Anfängen. Um die Anwendung von RIC im klinischen Alltag zu verbessern, sollten vor allem die zugrunde liegenden Mechanismen Gegenstand weiterer klinischer Forschung sein [170]. Auch die Anwendungsgebiete, in denen RIC therapeutische Relevanz haben könnte, sind bei Weitem nicht alle erforscht. So wurde zum Beispiel die Anwendung von RIC zur Reduktion der Symptome bei akuter Höhenkrankheit untersucht und zeigte vielversprechende Ergebnisse [171, 172]. Auch eine Verbesserung von sportlichen Leistungen durch RIC wurden bereits beschrieben [173, 174]. Diese Erkenntnis führen unter anderem zu der Annahme, dass RIC grundsätzlich zur Verbesserung des Allgemeinzustandes bei hospitalisierten Patienten begleitend eingesetzt werden könnte. Insbesondere die wiederholte Anwendung sollte auch zur nicht invasiven nicht medikamentösen Therapie z.B. bei vaskulären Erkrankungen diskutiert werden. RIC könnte auch bei Patienten akzeptiert werden, die aus Unverträglichkeit oder persönlichen Überzeugungen keine konventionelle medikamentöse Therapie bestimmter Erkrankungen tolerieren. Beispielsweise zeigte eine Reihe von Studien von Madias, dass RIC bei wiederholter Anwendung eine blutdrucksenkende Wirkung entfaltet [148, 175]. Ferner konnten ein verbessertes vaskuläres Remodeling und eine Verbesserung der endothelialen Funktion durch wiederholte Anwendung von RIC nachgewiesen werden [27, 28]. Diese Ergebnisse zeigen vielversprechende Möglichkeiten einer Anwendung von repetitiven Langzeit-RIC-Protokollen und sollten daher weiter erforscht werden.

Die hier vorgelegten Ergebnisse könnten insbesondere als Basis für weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der RIC-Anwendung zur Protektion von freien Lappenplastiken und zur Verbesserung der Wundheilung Verwendung finden. Hier sollte angemerkt werden, dass für die Verwendung von RIC in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie neben dem optimalen RIC-Protokoll auch der optimale Zeitpunkt zur Erzeugung einer Lappenprotektion erforscht

werden sollte. Denkbar wäre, dass eine Kombination aus Prä- Per- und Postkonditionierung eine höhere protektive Potenz erzeugen könnte, als eine Therapie zu nur einem Zeitpunkt. Da unterschiedliche Wirkungen von RIC in unterschiedlichen zeitlichen Abständen zur Applikation beschrieben wurden, wäre es so denkbar alle protektiven Effekte zu vereinen.

Auch die Interaktion von RIC mit individuellen Faktoren der Patienten könnten ein Problem bei dem erfolgreichen Einsatz im klinischen Alltag sein. Durch die großen technischen Fortschritte in der plastischen Chirurgie nimmt die Verwendung von freien Lappenplastiken immer mehr zu. Faktoren wie z.B. eine lange OP-Zeit, die einst den Einsatz von freien Transplantaten auf die Rekonstruktion bei jungen gesunden Patienten beschränkte, haben immer weniger Relevanz [22]. Die Technik kommt daher zunehmend auch bei Patientengruppen mit höherem Alter, Multimorbidität und Multimedikation zum Einsatz. Aufgrund unserer alternden Gesellschaft wird auch das Patientengut der Mikrochirurgie altern und die Relevanz der genannten Kofaktoren zunehmen. Eine potentielle Beeinflussung von RIC durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren, Medikation und Komorbiditäten sollte daher intensiv beleuchtet werden. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit lassen vermuten, dass Rauchen, männliches Geschlecht und höheres Alter den Effekt von RIC abschwächen. Es wäre aber denkbar, dass mit einem anderen RIC-Protokoll (z.B. längere Ischämiephase oder mehr Zyklen) der Effekt in diesen Patientengruppen verbessert würde.

Die Stimulussetzung an einer anästhesierten Extremität beim Menschen zur Untersuchung der Relevanz von nervaler Vermittlung des RIC hat sich als ein vielversprechendes und risikoarmes Modell gezeigt, welches für weitere klinische Studien Verwendung finden sollte.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Als Remote Ischemic Conditioning (RIC) bezeichnet man ein Verfahren, bei dem durch kurze wiederholte nicht schädliche Ischämien eine Protektion von Gewebe gegen den Ischämie-Reperfusionsschaden erzeugt wird und welches zu einer Optimierung der Mikrozirkulation in den oberen Körperschichten führt. Ein Nutzen für Patienten wäre folglich bei jeder Art von hypoxischem Stress zu erwarten. Zugleich stellt RIC eine klinisch leicht durchführbare, nicht-invasive und kostengünstige Technik dar. Die vielversprechende Methodik wurde bereits unter anderem in der Kardiologie, Nephrologie, Kardiochirurgie und der plastischen Chirurgie erforscht.

In experimentellen Studien konnte bereits eine erhöhte Ischämietoleranz von Adipokutanen- und Muskellappen durch Anwendung verschiedener RIC Protokolle gezeigt werden. Jedoch gibt es bisher noch keine klinischen Studien, die ein verbessertes Lappenüberleben nach RIC zeigen konnte. Auch in anderen Disziplinen konnten zwar vielversprechende Ergebnisse in experimentellen Studien erreicht werden, bei der Umsetzung in den klinischen Alltag zeigte sich jedoch bisher kein langfristiger Nutzen. Die Probleme in der Übersetzung der experimentellen Ergebnisse in den klinischen Alltag sind unter anderem in der noch nicht abgeschlossenen Grundlagenforschung der Methodik begründet. Insbesondere über die Rolle des Nervensystems bei der Detektion des Stimulus, sowie bei dessen Weiterleitung im Menschen ist bisher nur wenig bekannt. Einige Untersuchungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass grade hier der Schlüssel zu den ungeklärten Fragen in der Vermittlung des RIC liegen könnte. Daher wurde in der hier vorgelegten Studie untersucht, wie die Anlage einer axillären Plexusanästhesie die durch RIC bewirkte Mikroperfusionsveränderungen beeinflusst.

Zudem ist die Interaktion unterschiedlicher individueller Faktoren wie Geschlecht, Alter und Rauchverhalten mit RIC-Wirkungen wahrscheinlich. Zur Optimierung der Applikationsformen von RIC ist ein besseres Verständnis möglicher Interaktionen daher ausschlaggebend. Es wurde deswegen außerdem der Einfluss von Geschlecht, Alter und Rauchverhalten auf die RIC-Wirkung beobachtet.

Insgesamt wurden 45 Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine elektive handchirurgische Operation in axillärer Plexusanästhesie erhielten.

Es zeigte sich, dass auch nach Anästhesie des Stimulusorgans (Arm) eine signifikante Erhöhung der Mikrozirkulation am kontralateralen Arm durch RIC erzeugt werden konnte. Jedoch war der kutane Blutflussanstieg dabei signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Außerdem zeigte sich, dass die durch RIC erwirkte Verbesserung der Sauerstoffextraktion bei Applikation nach Plexusanästhesie signifikant geringer ist. Dies lässt darauf schließen, dass die nervale Komponente eine relevante modulierende Rolle in der Vermittlung von RIC spielt. Zur Auslösung des Effekts absolut gesehen scheint die neuronale Ebene jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Des Weiteren zeigen die hier vorgelegten Ergebnisse, dass die Ausprägung der Mikrozirkulationsveränderung nach RIC durch das Geschlecht, Alter und Rauchverhalten beeinflusst wird. Nichtraucher, jüngere Patienten und Frauen zeigten trendmäßig stärker ausgeprägte Mikrozirkulationsveränderungen durch RIC. Jedoch erreichen die Ergebnisse im direkten Vergleich der Gruppen keine statistische Signifikanz.

Wir sind davon überzeugt, dass RIC ein vielversprechendes Verfahren ist welches noch ungenutztes Potenzial beinhaltet. Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse geben wichtige Einblicke in die Mechanismen, die zu den Wirkungen des RIC führen. Sie können außerdem als Grundlage für weitere klinische Forschung dienen, welche für den erfolgreichen Einsatz dringend notwendig ist. Wir erhoffen uns, dass durch ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und möglicher Einflussfaktoren eine Verminderung der Morbidität und Mortalität unserer Patienten durch RIC gelingen kann.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., de Ferranti, S.D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C.R., Jimenez, M.C., et al., (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 135(10): p. e146-e603.
- [2] Thrift, A.G., Thayabaranathan, T., Howard, G., Howard, V.J., Rothwell, P.M., Feigin, V.L., Norrving, B., Donnan, G.A. and Cadilhac, D.A., (2017). Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 12(1): p. 13-32.
- [3] Manzoor A. Mir, R.S.A.-B., Malik D. Alhussainawi, *Chapter-2 PATHOPHYSIOLOGY OF STROKE*, in *Recent Advances in Stroke Therapeutics*, M.A. Mir, Editor. 2014, Nova Science Publishers, Inc.
- [4] Murata, T., Nakazawa, H., Mori, I., Ohta, Y. and Yamabayashi, H., (1992). Reperfusion after a two-hour period of pulmonary artery occlusion causes pulmonary necrosis. *Am Rev Respir Dis*. 146(4): p. 1048-53.
- [5] Carden, D.L. and Granger, D.N., (2000). Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 190(3): p. 255-66.
- [6] Wang, W.Z., Baynosa, R.C. and Zamboni, W.A., (2011). Therapeutic interventions against reperfusion injury in skeletal muscle. *J Surg Res*. 171(1): p. 175-82.
- [7] Wang, W.Z., Baynosa, R.C. and Zamboni, W.A., (2011). Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg*. 128(6): p. 685e-92e.
- [8] Qian, Y., Li, G., Zang, H., Cao, S., Liu, Y., Yang, K. and Mu, L., (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of Free-style Flaps: Risk Analysis of Complications. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 6(2): p. e1651.
- [9] Arya, R., Chow, W.T., Rozen, W.M., Patel, N.G., Griffiths, M., Shah, S. and Ramakrishnan, V.V., (2016). Microsurgical Reconstruction of Large Oncologic Chest Wall Defects for Locally Advanced Breast Cancer or Osteoradionecrosis: A Retrospective Review of 26 Cases over a 5-Year Period. *J Reconstr Microsurg*. 32(2): p. 121-7.

- [10] Pohlenz, P., Klatt, J., Schmelzle, R. and Li, L., (2013). The importance of in-hospital mortality for patients requiring free tissue transfer for head and neck oncology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 51(6): p. 508-13.
- [11] Wong, A.K., Joanna Nguyen, T., Peric, M., Shahabi, A., Vidar, E.N., Hwang, B.H., Niknam Leilabadi, S., Chan, L.S. and Urata, M.M., (2015). Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. *Microsurgery.* 35(1): p. 6-12.
- [12] Zhang, C., Sun, J., Zhu, H., Xu, L., Ji, T., He, Y., Yang, W., Hu, Y., Yang, X. and Zhang, Z., (2015). Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 44(6): p. 675-84.
- [13] Chiu, Y.H., Chang, D.H. and Perng, C.K., (2017). Vascular Complications and Free Flap Salvage in Head and Neck Reconstructive Surgery: Analysis of 150 Cases of Reexploration. *Ann Plast Surg.* 78(3 Suppl 2): p. S83-S88.
- [14] Gerressen, M., Pastaschek, C.I., Riediger, D., Hilgers, R.D., Hölzle, F., Noroozi, N. and Ghassemi, A., (2013). Microsurgical free flap reconstructions of head and neck region in 406 cases: a 13-year experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 71(3): p. 628-35.
- [15] Gong, X., Cui, J., Jiang, Z., Lu, L. and Li, X., (2017). Risk factors for pedicled flap necrosis in hand soft tissue reconstruction: a multivariate logistic regression analysis. *ANZ J Surg.*
- [16] Al-Hayder, S., Elberg, J.J. and Charabi, B., (2017). Clinical outcome and health-related quality-of-life following microsurgical reconstruction in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 137(5): p. 541-545.
- [17] Baumeister, S.P., Spierer, R., Erdmann, D., Sweis, R., Levin, L.S. and Germann, G.K., (2003). A realistic complication analysis of 70 sural artery flaps in a multimorbid patient group. *Plast Reconstr Surg.* 112(1): p. 129-40; discussion 141-2.
- [18] Hegelmaier, T., Kumowski, N., Mainka, T., Vollert, J., Goertz, O., Lehnhardt, M., Zahn, P.K., Maier, C. and Kolbenschlag, J., (2017). Remote ischaemic conditioning decreases blood flow and improves oxygen extraction in patients with early complex regional pain syndrome. *Eur J Pain.*

- [19] Kolbensschlag, J., Sogorski, A., Harati, K., Daigeler, A., Wiebalck, A., Lehnhardt, M., Kapalschinski, N. and Goertz, O., (2015). Upper extremity ischemia is superior to lower extremity ischemia for remote ischemic conditioning of antero-lateral thigh cutaneous blood flow. *Microsurgery*. 35(3): p. 211-7.
- [20] Kolbensschlag, J., Sogorski, A., Kapalschinski, N., Harati, K., Lehnhardt, M., Daigeler, A., Hirsch, T. and Goertz, O., (2016). Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps. *Plast Reconstr Surg*. 138(5): p. 1089-1097.
- [21] Kolbensschlag, J., Sogorski, A., Timmermann, C., Harati, K., Daigeler, A., Hirsch, T., Goertz, O. and Lehnhardt, M., (2017). Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*.
- [22] Sogorski, A., Harati, K., Kapalschinski, N., Daigeler, A., Hirsch, T., Lehnhardt, M., Goertz, O. and Kolbensschlag, J., (2016). [Remote Ischemic Conditioning - Endogenous Tissue Protection and its Possible Applications in Surgery]. *Zentralbl Chir*.
- [23] Aimo, A., Borrelli, C., Giannoni, A., Pastormerlo, L.E., Barison, A., Mirizzi, G., Emdin, M. and Passino, C., (2015). Cardioprotection by remote ischemic conditioning: Mechanisms and clinical evidences. *World J Cardiol*. 7(10): p. 621-32.
- [24] Saxena, P., Newman, M.A., Shehatha, J.S., Redington, A.N. and Konstantinov, I.E., (2010). Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg*. 25(1): p. 127-34.
- [25] Konstantinov, I.E., Arab, S., Kharbanda, R.K., Li, J., Cheung, M.M., Cherepanov, V., Downey, G.P., Liu, P.P., Cukerman, E., Coles, J.G. and Redington, A.N., (2004). The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*. 19(1): p. 143-50.
- [26] Costa, F.L., Yamaki, V.N., Goncalves, T.B., Coelho, J.V., Percario, S. and Brito, M.V., (2014). Combined remote ischemic preconditioning and local postconditioning on liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 192(1): p. 98-102.

- [27] Jones, H., Hopkins, N., Bailey, T.G., Green, D.J., Cable, N.T. and Thijssen, D.H., (2014). Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *Am J Hypertens.* 27(7): p. 918-25.
- [28] Jones, H., Nyakayiru, J., Bailey, T.G., Green, D.J., Cable, N.T., Sprung, V.S., Hopkins, N.D. and Thijssen, D.H., (2015). Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males. *Eur J Prev Cardiol.* 22(8): p. 1083-7.
- [29] Saxena, P., Shaw, O.M., Misso, N.L., Naran, A., Shehatha, J., Newman, M.A., d'Udekem, Y., Thompson, P.J. and Konstantinov, I.E., (2011). Remote ischemic preconditioning stimulus decreases the expression of kinin receptors in human neutrophils. *J Surg Res.* 171(1): p. 311-6.
- [30] Konstantinov, I.E. and Redington, A.N., (2006). Linking gene expression, nuclear factor kappa B, remote ischemic preconditioning, and transplantation: a quest for an elusive Holy Grail or a road to an amazing discovery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 131(2): p. 507-9.
- [31] Wei, F.C.M., S., *Flaps an reconstructive surgery.* 2017: Elsevier. 799.
- [32] Ciresi, K.F. and Mathes, S.J., (1993). The classification of flaps. *Orthop Clin North Am.* 24(3): p. 383-91.
- [33] Fang, F. and Chung, K.C., (2014). An evolutionary perspective on the history of flap reconstruction in the upper extremity. *Hand Clin.* 30(2): p. 109-22, v.
- [34] Tschoi, M., Hoy, E.A. and Granick, M.S., (2005). Skin flaps. *Clin Plast Surg.* 32(2): p. 261-73.
- [35] McGregor, I.A. and Morgan, G., (1973). Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg.* 26(3): p. 202-13.
- [36] Greco, M., Ciriaco, A.G., Vonella, M. and Vitagliano, T., (2010). The primacy of the Vianeo family in the invention of nasal reconstruction technique. *Ann Plast Surg.* 64(6): p. 702-5.

- [37] Kjolhede, A., Cornelius, F., Huss, F. and Kratz, G., (2019). Metoidioplasty and groin flap phalloplasty as two surgical methods for the creation of a neophallus in female-to-male gender-confirming surgery: A retrospective study comprising 123 operated patients. *JPRAS Open*. 22: p. 1-8.
- [38] Liakos, D., Sofianos, C., Dower, D.R.W., Ciudad, P. and Chen, H.C., (2020). The deltopectoral flap in the management of tracheostomal stenosis post laryngectomy and radiotherapy. *S Afr J Surg*. 58(1): p. 43.
- [39] Jonsson, K., Hunt, T.K., Brennan, S.S. and Mathes, S.J., (1988). Tissue oxygen measurements in delayed skin flaps: a reconsideration of the mechanisms of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg*. 82(2): p. 328-36.
- [40] Webster, J.P., (1968). Some portrayals of Gaspare Tagliacozzi. *Plast Reconstr Surg*. 41(5): p. 411-26.
- [41] Kriss, T.C. and Kriss, V.M., (1998). History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. *Neurosurgery*. 42(4): p. 899-907; discussion 907-8.
- [42] Komatsu, S.T., S., (1968). Successful replantation of a completely cut-off thumb. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 42(4): p. 374-377.
- [43] Taylor, G.I. and Daniel, R.K., (1975). The anatomy of several free flap donor sites. *Plast Reconstr Surg*. 56(3): p. 243-53.
- [44] Taylor, G.I. and Daniel, R.K., (1973). The free flap: composite tissue transfer by vascular anastomosis. *Aust N Z J Surg*. 43(1): p. 1-3.
- [45] Taylor, G.I. and Palmer, J.H., (1987). The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 40(2): p. 113-41.
- [46] Saint-Cyr, M., Wong, C., Schaverien, M., Mojallal, A. and Rohrich, R.J., (2009). The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 124(5): p. 1529-44.
- [47] Nakajima H , F.T., Adachi S (1986). A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Annals of Plastic Surgery*: p. 16(1).

- [48] Blondeel, P.N., Van Landuyt, K., Hamdi, M. and Monstrey, S.J., (2003). Perforator flap terminology: update 2002. *Clin Plast Surg.* 30(3): p. 343-6, v.
- [49] Blondeel, P.N., Van Landuyt, K., Hamdi, M. and Monstrey, S.J., (2003). Soft tissue reconstruction with the superior gluteal artery perforator flap. *Clin Plast Surg.* 30(3): p. 371-82.
- [50] Karsenti, G., Le Manach, Y., Bouvier, S., Chaine, A. and Bertolus, C., (2010). Statins: a new pharmacological agent for free flap surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 63(5): p. 870-4.
- [51] Holzle, F., Loeffelbein, D.J., Nolte, D. and Wolff, K.D., (2006). Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg.* 34(1): p. 25-33.
- [52] Rothenberger, J., Amr, A., Schaller, H.E. and Rahmanian-Schwarz, A., (2013). Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetrie and tissue spectrophotometry. *Microsurgery.* 33(5): p. 350-7.
- [53] Bekara, F., Herlin, C., Mojallal, A., Sinna, R., Ayestaray, B., Letois, F., Chavoïn, J.P., Garrido, I., Grolleau, J.L. and Chaput, B., (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of Perforator-Pedicled Propeller Flaps in Lower Extremity Defects: Identification of Risk Factors for Complications. *Plast Reconstr Surg.* 137(1): p. 314-31.
- [54] Kolbenschlag, J., Hellmich, S., Germann, G. and Megerle, K., (2013). Free tissue transfer in patients with severe peripheral arterial disease: functional outcome in reconstruction of chronic lower extremity defects. *J Reconstr Microsurg.* 29(9): p. 607-14.
- [55] Kneser, U., Beier, J.P., Schmitz, M., Arkudas, A., Dragu, A., Schmidt, V.J., Kremer, T. and Horch, R.E., (2014). Zonal perfusion patterns in pedicled free-style perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 67(1): p. e9-17.
- [56] Jokuszies, A., Niederbichler, A., Meyer-Marcotty, M., Lahoda, L.U., Reimers, K. and Vogt, P.M., (2006). Influence of transendothelial mechanisms on microcirculation: consequences for reperfusion injury after free flap transfer. Previous, current, and future aspects. *J Reconstr Microsurg.* 22(7): p. 513-8.

- [57] Kerrigan, C.L. and Stotland, M.A., (1993). Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*. 14(3): p. 165-75.
- [58] Schmidt, Y., Bannasch, H. and Eisenhardt, S.U., (2012). Ischemia-reperfusion injury leads to significant tissue damage in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 129(1): p. 174e-175e;author reply 175e-176e.
- [59] Brevoord, D., Kranke, P., Kuijpers, M., Weber, N., Hollmann, M. and Preckel, B., (2012). Remote ischemic conditioning to protect against ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 7(7): p. e42179.
- [60] Küntscher, M.V., Juran, S., Altmann, J., Menke, H., Gebhard, M.M. and Germann, G., (2003). Role of nitric oxide in the mechanism of preclamping and remote ischemic preconditioning of adipocutaneous flaps in a rat model. *J Reconstr Microsurg*. 19(1): p. 55-60.
- [61] Küntscher, M.V., Schirmbeck, E.U., Menke, H., Klar, E., Gebhard, M.M. and Germann, G., (2002). Ischemic preconditioning by brief extremity ischemia before flap ischemia in a rat model. *Plast Reconstr Surg*. 109(7): p. 2398-404.
- [62] Küntscher, M.V., Kastell, T., Engel, H., Gebhard, M.M., Heitmann, C. and Germann, G., (2003). Late remote ischemic preconditioning in rat muscle and adipocutaneous flap models. *Ann Plast Surg*. 51(1): p. 84-90.
- [63] Loukogeorgakis, S.P., Panagiotidou, A.T., Broadhead, M.W., Donald, A., Deanfield, J.E. and MacAllister, R.J., (2005). Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 46(3): p. 450-6.
- [64] Basalay, M., Barsukevich, V., Mastitskaya, S., Mrochek, A., Pernow, J., Sjoquist, P.O., Ackland, G.L., Gourine, A.V. and Gourine, A., (2012). Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol*. 97(8): p. 908-17.
- [65] Kaur, S., Jaggi, A.S. and Singh, N., (2009). Molecular aspects of ischaemic postconditioning. *Fundam Clin Pharmacol*. 23(5): p. 521-36.

- [66] Murry, C.E., Jennings, R.B. and Reimer, K.A., (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 74(5): p. 1124-36.
- [67] Murry, C.E., Richard, V.J., Reimer, K.A. and Jennings, R.B., (1990). Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res*. 66(4): p. 913-31.
- [68] Przyklenk, K., Bauer, B., Ovize, M., Kloner, R.A. and Whittaker, P., (1993). Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 87(3): p. 893-9.
- [69] Gho, B.C., Schoemaker, R.G., van den Doel, M.A., Duncker, D.J. and Verdouw, P.D., (1996). Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 94(9): p. 2193-200.
- [70] Verdouw, P.D., Gho, B.C., Koning, M.M., Schoemaker, R.G. and Duncker, D.J., (1996). Cardioprotection by ischemic and nonischemic myocardial stress and ischemia in remote organs. Implications for the concept of ischemic preconditioning. *Ann N Y Acad Sci*. 793: p. 27-42.
- [71] Heidbreder, M., Naumann, A., Tempel, K., Dominiak, P. and Dendorfer, A., (2008). Remote vs. ischaemic preconditioning: the differential role of mitogen-activated protein kinase pathways. *Cardiovasc Res*. 78(1): p. 108-15.
- [72] Tapuria, N., Kumar, Y., Habib, M.M., Abu Amara, M., Seifalian, A.M. and Davidson, B.R., (2008). Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review. *J Surg Res*. 150(2): p. 304-30.
- [73] Ates, E., Genc, E., Erkasap, N., Erkasap, S., Akman, S., Firat, P., Emre, S. and Kiper, H., (2002). Renal protection by brief liver ischemia in rats. *Transplantation*. 74(9): p. 1247-51.
- [74] Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Pajdo, R., Kwiecien, S., Pawlik, M., Drozdowicz, D., Sliwowski, Z. and Pawlik, W.W., (2004). Ischemic preconditioning of remote organs attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of prostaglandins and sensory nerves. *Eur J Pharmacol*. 499(1-2): p. 201-13.

- [75] Tokuno, S., Hinokiyama, K., Tokuno, K., Lowbeer, C., Hansson, L.O. and Valen, G., (2002). Spontaneous ischemic events in the brain and heart adapt the hearts of severely atherosclerotic mice to ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22(6): p. 995-1001.
- [76] Schulte, G., Sommerschild, H., Yang, J., Tokuno, S., Goiny, M., Lovdahl, C., Johansson, B., Fredholm, B.B. and Valen, G., (2004). Adenosine A receptors are necessary for protection of the murine heart by remote, delayed adaptation to ischaemia. *Acta Physiol Scand.* 182(2): p. 133-43.
- [77] Birnbaum, Y., Hale, S.L. and Kloner, R.A., (1997). Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation.* 96(5): p. 1641-6.
- [78] Oxman, T., Arad, M., Klein, R., Avazov, N. and Rabinowitz, B., (1997). Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol.* 273(4 Pt 2): p. H1707-12.
- [79] Heusch, G., Botker, H.E., Przyklenk, K., Redington, A. and Yellon, D., (2015). Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 65(2): p. 177-95.
- [80] Chen, G., Thakkar, M., Robinson, C. and Dore, S., (2018). Limb Remote Ischemic Conditioning: Mechanisms, Anesthetics, and the Potential for Expanding Therapeutic Options. *Front Neurol.* 9: p. 40.
- [81] Hess, D.C., Blauenfeldt, R.A., Andersen, G., Hougaard, K.D., Hoda, M.N., Ding, Y. and Ji, X., (2015). Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol.* 11(12): p. 698-710.
- [82] Wang, F., Yin, J., Lu, Z., Zhang, G., Li, J., Xing, T., Zhuang, S. and Wang, N., (2016). Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase. *EBioMedicine.* 9: p. 356-365.
- [83] Wang, M., Qi, D.S., Zhou, C., Han, D., Li, P.P., Zhang, F., Zhou, X.Y., Han, M., Di, J.H., Ye, J.S., Yu, H.M., Song, Y.J., et al., (2016). Ischemic preconditioning protects the brain against injury via inhibiting CaMKII-nNOS signaling pathway. *Brain Res.* 1634: p. 140-149.

- [84] Kim, J.C., Shim, J.K., Lee, S., Yoo, Y.C., Yang, S.Y. and Kwak, Y.L., (2012). Effect of combined remote ischemic preconditioning and postconditioning on pulmonary function in valvular heart surgery. *Chest*. 142(2): p. 467-475.
- [85] Mounsey, R.A., Pang, C.Y. and Forrest, C., (1992). Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 107(4): p. 549-52.
- [86] Mounsey, R.A., Pang, C.Y., Boyd, J.B. and Forrest, C., (1992). Augmentation of skeletal muscle survival in the latissimus dorsi porcine model using acute ischemic preconditioning. *J Otolaryngol*. 21(5): p. 315-20.
- [87] Carroll, C.M., Carroll, S.M., Overgoor, M.L., Tobin, G. and Barker, J.H., (1997). Acute ischemic preconditioning of skeletal muscle prior to flap elevation augments muscle-flap survival. *Plast Reconstr Surg*. 100(1): p. 58-65.
- [88] Cheung, M.M., Kharbanda, R.K., Konstantinov, I.E., Shimizu, M., Frndova, H., Li, J., Holtby, H.M., Cox, P.N., Smallhorn, J.F., Van Arsdell, G.S. and Redington, A.N., (2006). Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*. 47(11): p. 2277-82.
- [89] Slagsvold, K.H., Rognmo, O., Hoydal, M., Wisloff, U. and Wahba, A., (2014). Remote ischemic preconditioning preserves mitochondrial function and influences myocardial microRNA expression in atrial myocardium during coronary bypass surgery. *Circ Res*. 114(5): p. 851-9.
- [90] Moretti, C., Cerrato, E., Cavallero, E., Lin, S., Rossi, M.L., Picchi, A., Sanguineti, F., Ugo, F., Palazzuoli, A., Bertaina, M., Presbitero, P., Shao-Liang, C., et al., (2018). The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 257: p. 1-6.
- [91] Zhou, G., Li, M.H., Tudor, G., Lu, H.T., Kadirvel, R. and Kallmes, D., (2018). Remote Ischemic Conditioning in Cerebral Diseases and Neurointerventional Procedures: Recent Research Progress. *Front Neurol*. 9: p. 339.

- [92] Hausenloy, D.J., (2012). Conditioning the heart to prevent myocardial reperfusion injury during PPCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 1(1): p. 13-32.
- [93] Hausenloy, D.J., Mwamure, P.K., Venugopal, V., Harris, J., Barnard, M., Grundy, E., Ashley, E., Vichare, S., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Hayward, M., Keogh, B., et al., (2007). Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet.* 370(9587): p. 575-9.
- [94] Hausenloy, D.J., Candilio, L., Evans, R., Ariti, C., Jenkins, D.P., Kolvekar, S., Knight, R., Kunst, G., Laing, C., Nicholas, J., Pepper, J., Robertson, S., et al., (2015). Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 373(15): p. 1408-17.
- [95] Meybohm, P., Bein, B., Brosteanu, O., Cremer, J., Gruenewald, M., Stoppe, C., Coburn, M., Schaelte, G., Boning, A., Niemann, B., Roesner, J., Kletzin, F., et al., (2015). A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 373(15): p. 1397-407.
- [96] Walsh, S.R., Tang, T.Y., Kullar, P., Jenkins, D.P., Dutka, D.P. and Gaunt, M.E., (2008). Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34(5): p. 985-94.
- [97] Heinen, N.M., Putz, V.E., Gorgens, J.I., Huhn, R., Gruber, Y., Barthuber, C., Preckel, B., Pannen, B.H. and Bauer, I., (2011). Cardioprotection by remote ischemic preconditioning exhibits a signaling pattern different from local ischemic preconditioning. *Shock.* 36(1): p. 45-53.
- [98] Kraemer, R., Lorenzen, J., Kabbani, M., Herold, C., Busche, M., Vogt, P.M. and Knobloch, K., (2011). Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation--a controlled prospective cohort study. *BMC Surg.* 11: p. 32.
- [99] Zhou, Y., Fathali, N., Lekic, T., Ostrowski, R.P., Chen, C., Martin, R.D., Tang, J. and Zhang, J.H., (2011). Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor/Akt pathway. *Stroke.* 42(2): p. 439-44.

- [100] Wong, G.T., Lu, Y., Mei, B., Xia, Z. and Irwin, M.G., (2012). Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation. *Life Sci.* 91(17-18): p. 860-5.
- [101] Redington, K.L., Disenhouse, T., Strantzas, S.C., Gladstone, R., Wei, C., Tropak, M.B., Dai, X., Manlihot, C., Li, J. and Redington, A.N., (2012). Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol.* 107(2): p. 241.
- [102] Skyschally, A., Gent, S., Amanakis, G., Schulte, C., Kleinbongard, P. and Heusch, G., (2015). Across-Species Transfer of Protection by Remote Ischemic Preconditioning With Species-Specific Myocardial Signal Transduction by Reperfusion Injury Salvage Kinase and Survival Activating Factor Enhancement Pathways. *Circ Res.* 117(3): p. 279-88.
- [103] Shimizu, M., Tropak, M., Diaz, R.J., Suto, F., Surendra, H., Kuzmin, E., Li, J., Gross, G., Wilson, G.J., Callahan, J. and Redington, A.N., (2009). Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci (Lond).* 117(5): p. 191-200.
- [104] Steensrud, T., Li, J., Dai, X., Manlihot, C., Kharbanda, R.K., Tropak, M. and Redington, A., (2010). Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 299(5): p. H1598-603.
- [105] Donato, M., Buchholz, B., Rodriguez, M., Perez, V., Insete, J., Garcia-Dorado, D. and Gelpi, R.J., (2013). Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol.* 98(2): p. 425-34.
- [106] Pickard, J.M., Davidson, S.M., Hausenloy, D.J. and Yellon, D.M., (2016). Co-dependence of the neural and humoral pathways in the mechanism of remote ischemic conditioning. *Basic Res Cardiol.* 111(4): p. 50.
- [107] Brzozowski, T., Konturek, P.C., Moran, A.P., Pajdo, R., Kwiecien, S., Konturek, S.J., Sliwowski, Z., Drozdowicz, D., Pawlik, W.W. and Hahn, E.G., (2004). Involvement of capsaicin-sensitive afferent nerves and cholecystokinin 2/gastrin receptors in gastroprotection and adaptation of gastric mucosa to *Helicobacter pylori*-lipopolysaccharide. *J Pharmacol Exp Ther.* 310(1): p. 116-25.

- [108] Malhotra, S., Naggar, I., Stewart, M. and Rosenbaum, D.M., (2011). Neurogenic pathway mediated remote preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury. *Brain Res.* 1386: p. 184-90.
- [109] Yao, Z. and Gross, G.J., (1993). Acetylcholine mimics ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in dogs. *Am J Physiol.* 264(6 Pt 2): p. H2221-5.
- [110] Mastitskaya, S., Basalay, M., Hosford, P.S., Ramage, A.G., Gourine, A. and Gourine, A.V., (2016). Identifying the Source of a Humoral Factor of Remote (Pre)Conditioning Cardioprotection. *PLoS One.* 11(2): p. e0150108.
- [111] Schmidt, M.R., Smerup, M., Konstantinov, I.E., Shimizu, M., Li, J., Cheung, M., White, P.A., Kristiansen, S.B., Sorensen, K., Dzavik, V., Redington, A.N. and Kharbanda, R.K., (2007). Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292(4): p. H1883-90.
- [112] Hausenloy, D.J. and Yellon, D.M., (2007). Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev.* 12(3-4): p. 217-34.
- [113] Zhang, Y., Lv, F., Jin, L., Peng, W., Song, R., Ma, J., Cao, C.M. and Xiao, R.P., (2011). MG53 participates in ischaemic postconditioning through the RISK signalling pathway. *Cardiovasc Res.* 91(1): p. 108-15.
- [114] Hepponstall, M., Ignjatovic, V., Binos, S., Monagle, P., Jones, B., Cheung, M.H., d'Udekem, Y. and Konstantinov, I.E., (2012). Remote ischemic preconditioning (RIPC) modifies plasma proteome in humans. *PLoS One.* 7(11): p. e48284.
- [115] Duan, X., Ji, B., Wang, X., Liu, J., Zheng, Z., Long, C., Tang, Y. and Hu, S., (2012). Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model. *Cardiology.* 122(1): p. 36-43.
- [116] Loukogeorgakis, S.P., Williams, R., Panagiotidou, A.T., Kolvekar, S.K., Donald, A., Cole, T.J., Yellon, D.M., Deanfield, J.E. and MacAllister, R.J., (2007). Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation.* 116(12): p. 1386-95.

- [117] Addison, P.D., Neligan, P.C., Ashrafpour, H., Khan, A., Zhong, A., Moses, M., Forrest, C.R. and Pang, C.Y., (2003). Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 285(4): p. H1435-43.
- [118] Bei, W.J., Duan, C.Y., Chen, J.Y., Wang, K., Liu, Y.H., Liu, Y. and Tan, N., (2016). Remote Ischemic Conditioning for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions/Coronary Angiography: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 21(1): p. 53-63.
- [119] Yang, H., Drummer, T.D. and Carter, J.R., (2013). Sex differences in sympathetic neural and limb vascular reactivity to mental stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 304(3): p. H436-43.
- [120] Enko, K., Nakamura, K., Yunoki, K., Miyoshi, T., Akagi, S., Yoshida, M., Toh, N., Sangawa, M., Nishii, N., Nagase, S., Kohno, K., Morita, H., et al., (2011). Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *J Physiol Sci.* 61(6): p. 507-13.
- [121] Soderstrom, T., Stefanovska, A., Veber, M. and Svensson, H., (2003). Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 284(5): p. H1638-46.
- [122] Mancini, D.M., Bolinger, L., Li, H., Kendrick, K., Chance, B. and Wilson, J.R., (1994). Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol* (1985). 77(6): p. 2740-7.
- [123] Krug, A., *Methodik des O2C. Journal*, (Issue).
- [124] Allen, J., Di Maria, C., Mizeva, I. and Podtaev, S., (2013). Finger microvascular responses to deep inspiratory gasp assessed and quantified using wavelet analysis. *Physiol Meas.* 34(7): p. 769-79.
- [125] Hegelmaier, T., Kumowski, N., Mainka, T., Vollert, J., Goertz, O., Lehnhardt, M., Zahn, P.K., Maier, C. and Kolbenschlag, J., (2017). Remote ischaemic conditioning decreases blood flow and improves oxygen extraction in patients with early complex regional pain syndrome. *Eur J Pain.* 21(8): p. 1346-1354.

- [126] Ederer, I.A., Goertz, O., Bosselmann, T., Sogorski, A., Zahn, P.K., Lehnhardt, M., Daigeler, A. and Kolbenschlag, J., (2020). Anesthesia of the conditioned limb does not abolish the remote ischemic conditioning stimulus on cutaneous microcirculation in humans. *Clin Hemorheol Microcirc.* 74(2): p. 155-166.
- [127] Man, C., Gong, D., Zhou, Y. and Fan, Y., (2017). Meta-analysis of remote ischemic conditioning in patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 7: p. 43529.
- [128] van den Heuvel, M.G., Buurman, W.A., Bast, A. and van der Hulst, R.R., (2009). Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 62(6): p. 721-6.
- [129] Gallagher, S.M., Jones, D.A., Kapur, A., Wragg, A., Harwood, S.M., Mathur, R., Archbold, R.A., Uppal, R. and Yaqoob, M.M., (2015). Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int.* 87(2): p. 473-81.
- [130] Hamarneh, A., Sivaraman, V., Bulluck, H., Shanahan, H., Kyle, B., Ramlall, M., Chung, R., Jarvis, C., Xenou, M., Ariti, C., Cordery, R., Yellon, D.M., et al., (2015). The Effect of Remote Ischemic Conditioning and Glyceryl Trinitrate on Perioperative Myocardial Injury in Cardiac Bypass Surgery Patients: Rationale and Design of the ERIC-GTN Study. *Clin Cardiol.* 38(11): p. 641-6.
- [131] Candilio, L. and Hausenloy, D., (2017). Is there a role for ischaemic conditioning in cardiac surgery? *F1000Res.* 6: p. 563.
- [132] Haji Mohd Yasin, N.A., Herbison, P., Saxena, P., Praporski, S. and Konstantinov, I.E., (2014). The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 186(1): p. 207-16.
- [133] Lambert, E.A., Thomas, C.J., Hemmes, R., Eikelis, N., Pathak, A., Schlaich, M.P. and Lambert, G.W., (2016). Sympathetic nervous response to ischemia-reperfusion injury in humans is altered with remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 311(2): p. H364-70.
- [134] Statistisches-Bundesamt, (2017). Altersdurchschnitt der Bevölkerung sank 2015 auf 44 Jahre und 3 Monate. [destatis.de](http://destatis.de).

- [135] Kotz A, B.M., Kastaun S, (2018). The use of tobacco, e-cigarettes, and methods to quit smoking in Germany—a representative study using 6 waves of data over 12 months (the DEBRA study) *Dtsch Arztebl Int* 2018; p. 115: 235–42.
- [136] Cho, E.H., Shammass, R.L., Carney, M.J., Weissler, J.M., Bauder, A.R., Glener, A.D., Kovach, S.J., Hollenbeck, S.T. and Levin, L.S., (2018). Muscle versus Fasciocutaneous Free Flaps in Lower Extremity Traumatic Reconstruction: A Multicenter Outcomes Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 141(1): p. 191-199.
- [137] Forst, T., Hohberg, C., Tarakci, E., Forst, S., Kann, P. and Pfutzner, A., (2008). Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2(6): p. 1151-6.
- [138] Beckert, S., Witte, M.B., Konigsrainer, A. and Coerper, S., (2004). The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 27(12): p. 2863-7.
- [139] Beilman, G.J. and Blondet, J.J., (2009). Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. *World J Emerg Surg*. 4: p. 25.
- [140] Kolbensschlag, J., Schneider, J., Harati, K., Goertz, O., Hernekamp, J.F., Kempf, R., Lehnhardt, M. and Hirsch, T., (2016). Predictors of Intraoperative Blood Transfusion in Free Tissue Transfer. *J Reconstr Microsurg*. 32(9): p. 706-711.
- [141] Kolbensschlag, J., Sogorski, A., Timmermann, C., Harati, K., Daigeler, A., Hirsch, T., Goertz, O. and Lehnhardt, M., (2017). Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 66(3): p. 239-248.
- [142] Gissen, A.J., Covino, B.G. and Gregus, J., (1980). Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology*. 53(6): p. 467-74.
- [143] Wildsmith, J.A., Gissen, A.J., Gregus, J. and Covino, B.G., (1985). Differential nerve blocking activity of amino-ester local anaesthetics. *Br J Anaesth*. 57(6): p. 612-20.

- [144] Gokin, A.P., Philip, B. and Strichartz, G.R., (2001). Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: in vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. *Anesthesiology*. 95(6): p. 1441-54.
- [145] Kopp, R., Dommann, K., Rossaint, R., Schalte, G., Grottke, O., Spillner, J., Rex, S. and Marx, G., (2015). Tissue oxygen saturation as an early indicator of delayed lactate clearance after cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 15: p. 158.
- [146] R. Klinke, H.-C.P., St. Silbernagl, *Physiologie*. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- [147] Tsutsui, H., Tanaka, R., Yamagata, M., Yukimura, T., Ohkita, M. and Matsumura, Y., (2013). Protective effect of ischemic preconditioning on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury through sympathetic nervous system in rats. *Eur J Pharmacol*. 718(1-3): p. 206-12.
- [148] Madias, J.E., (2015). Sustained blood pressure lowering effect of twice daily remote ischemic conditioning sessions in a normotensive/prehypertensive subject. *Int J Cardiol*. 182: p. 392-4.
- [149] Zhan, B., Zhu, B., Hu, J., Huang, Q., Bao, H., Huang, X. and Cheng, X., (2020). The efficacy of remote ischemic conditioning in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing coronary angiography or intervention: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 25(2): p. e12706.
- [150] Korneeva, N.V. and Sirotin, B.Z., (2017). Microcirculatory Bed, Microcirculation, and Smoking-Associated Endothelial Dysfunction in Young Adults. *Bull Exp Biol Med*. 162(6): p. 824-828.
- [151] Edvinsson, M.L., Andersson, S.E., Xu, C.B. and Edvinsson, L., (2008). Cigarette smoking leads to reduced relaxant responses of the cutaneous microcirculation. *Vasc Health Risk Manag*. 4(3): p. 699-704.
- [152] Okorie, M.I., Bhavsar, D.D., Ridout, D., Charakida, M., Deanfield, J.E., Loukogeorgakis, S.P. and MacAllister, R.J., (2011). Postconditioning protects against human endothelial ischaemia-reperfusion injury via subtype-specific KATP channel activation and is mimicked by inhibition of the mitochondrial permeability transition pore. *Eur Heart J*. 32(10): p. 1266-74.

- [153] Vleeming, W., Rambali, B. and Opperhuizen, A., (2002). The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res.* 4(3): p. 341-8.
- [154] Nakamura, S., Kimura, M., Goto, C., Noma, K., Yoshizumi, M., Chayama, K., Kihara, Y. and Higashi, Y., (2009). Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension.* 53(4): p. 674-81.
- [155] Ejiri, K., Miyoshi, T., Kohno, K., Nakahama, M., Doi, M., Munemasa, M., Murakami, M., Takaishi, A., Nakamura, K. and Ito, H., (2019). Tobacco smoking protective effect via remote ischemic preconditioning on myocardial damage after elective percutaneous coronary intervention: Subanalysis of a randomized controlled trial. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 22: p. 55-60.
- [156] Gupta, T., Kolte, D., Khera, S., Harikrishnan, P., Mujib, M., Aronow, W.S., Jain, D., Ahmed, A., Cooper, H.A., Frishman, W.H., Bhatt, D.L., Fonarow, G.C., et al., (2016). Smoker's Paradox in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 5(4).
- [157] Lin, X.M., Zhang, Z.Y., Wang, L.F., Zhang, L., Liu, Y., Liu, X.L., Yang, X.C., Cui, L. and Zhang, L., (2010). Attenuation of tumor necrosis factor-alpha elevation and improved heart function by postconditioning for 60 seconds in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 123(14): p. 1833-9.
- [158] Sivaraman, V., Mudalagiri, N.R., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Hayward, M., Yap, J., Keogh, B., Hausenloy, D.J. and Yellon, D.M., (2007). Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic Res Cardiol.* 102(5): p. 453-9.
- [159] Heinen, A., Behmenburg, F., Aytulun, A., Dierkes, M., Zerbin, L., Kaisers, W., Schaefer, M., Meyer-Treschan, T., Feit, S., Bauer, I., Hollmann, M.W. and Huhn, R., (2018). The release of cardioprotective humoral factors after remote ischemic preconditioning in humans is age- and sex-dependent. *J Transl Med.* 16(1): p. 112.
- [160] Zhou, C., Bulluck, H., Fang, N., Li, L. and Hausenloy, D.J., (2017). Age and Surgical Complexity impact on Renoprotection by Remote Ischemic Preconditioning during Adult Cardiac Surgery: A Meta analysis. *Sci Rep.* 7(1): p. 215.

- [161] Holowatz, L.A., Thompson-Torgerson, C. and Kenney, W.L., (2010). Aging and the control of human skin blood flow. *Front Biosci* (Landmark Ed). 15: p. 718-39.
- [162] Simmons, G.H., Wong, B.J., Holowatz, L.A. and Kenney, W.L., (2011). Changes in the control of skin blood flow with exercise training: where do cutaneous vascular adaptations fit in? *Exp Physiol*. 96(9): p. 822-8.
- [163] Aryamanesh, S., Ebrahimi, S.M., Abotaleb, N., Nobakht, M. and Rahimi-Moghaddam, P., (2012). Role of endogenous vitamin E in renal ischemic preconditioning process: differences between male and female rats. *Iran Biomed J*. 16(1): p. 44-51.
- [164] Ebrahimi, S.M., Aboutaleb, N. and Nobakht, M., (2012). Consequences of Ischemic Preconditioning of Kidney: Comparing between Male and Female Rats. *Iran J Basic Med Sci*. 15(6): p. 1148-53.
- [165] Kwan J, A.H., Crumie H, et al, (2014). 198 The Impact of Menopause and Oestrogen Replacement Therapy on Cardioprotection in Remote Ischaemic Preconditioning. *Heart* 100(A109).
- [166] Ebert, B., Braunschweig, R. and Reill, P., (1995). [Quantification of variations in arm perfusion after plexus anesthesia with color doppler sonography]. *Anaesthesist*. 44(12): p. 859-62.
- [167] Kus, A., Gurkan, Y., Gormus, S.K., Solak, M. and Toker, K., (2013). Usefulness of perfusion index to detect the effect of brachial plexus block. *J Clin Monit Comput*. 27(3): p. 325-8.
- [168] Landsverk, S.A., Kvandal, P., Kjelstrup, T., Benko, U., Bernjak, A., Stefanovska, A., Kvernmo, H. and Kirkeboen, K.A., (2006). Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology*. 105(3): p. 478-84.
- [169] Candilio, L., Malik, A., Ariti, C., Barnard, M., Di Salvo, C., Lawrence, D., Hayward, M., Yap, J., Roberts, N., Sheikh, A., Kolvekar, S., Hausenloy, D.J., et al., (2015). Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart*. 101(3): p. 185-92.

- [170] Zhou, D., Ding, J., Ya, J., Pan, L., Wang, Y., Ji, X. and Meng, R., (2018). Remote ischemic conditioning: a promising therapeutic intervention for multi-organ protection. *Aging (Albany NY)*. 10(8): p. 1825-1855.
- [171] Berger, M.M., Macholz, F., Mairbaur, H. and Bartsch, P., (2015). Remote ischemic preconditioning for prevention of high-altitude diseases: fact or fiction? *J Appl Physiol* (1985). 119(10): p. 1143-51.
- [172] Berger, M.M., Kohne, H., Hotz, L., Hammer, M., Schommer, K., Bartsch, P. and Mairbaur, H., (2015). Remote ischemic preconditioning delays the onset of acute mountain sickness in normobaric hypoxia. *Physiol Rep*. 3(3).
- [173] Jean-St-Michel, E., Manhiot, C., Li, J., Tropak, M., Michelsen, M.M., Schmidt, M.R., McCrindle, B.W., Wells, G.D. and Redington, A.N., (2011). Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 43(7): p. 1280-6.
- [174] Surkar, S.M., Bland, M.D., Matlaga, A.E., Chen, L., Gidday, J.M., Lee, J.M., Hershey, T. and Lang, C.E., (2020). Effects of remote limb ischemic conditioning on muscle strength in healthy young adults: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 15(2): p. e0227263.
- [175] Madias, J.E. and Koulouridis, I., (2014). Effect of repeat twice daily sessions of remote ischemic conditioning over the course of one week on blood pressure of a normotensive/prehypertensive subject. *Int J Cardiol*. 176(3): p. 1076-7.

## DANKSAGUNG

Zu aller erst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Ole Goertz danken, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die sehr guten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Privatdozent Dr. med. Jonas Kolbensschlag für die initiale Idee sowie die Einführung in die Thematik und seine Unterstützung.

Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. med. Marcus Lehnhardt, in dessen Abteilung ich die Arbeit durchführen durfte, sowie dem gesamten Team der plastischen Chirurgie des Bergmannsheilkrankenhauses Bochum, welches mich stets bei der Rekrutierung der Patienten unterstützt hat.

Für die hervorragende Kooperation und Unterstützung, welche zur Durchführung der Untersuchungen nötig waren möchte ich mich außerdem bei Professor Dr. med. Peter Zahn und dem gesamten Team der Anästhesie des Bergmannsheilkrankenhauses Bochum bedanken, welche bei meinen Studienpatienten die Plexusanästhesie gelegt haben.

Bei meinen Eltern Frau Dr. med. Sigrun Gorissen-Bosselmann und Herrn Dr. med. Frank Bosselmann möchte ich mich für die Unterstützung und die Korrekturen meiner Arbeit danken, ohne welche diese nicht zur Vollendung gekommen wäre.

Zuletzt möchte ich mich bei Christoph Schwarz bedanken, der mir durch Diskussionen, Korrekturen und Motivation stets bei Seite stand und damit einen wichtigen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

# CURRICULUM VITAE

## PERSONALIEN

Name: Talia Maria Bosselmann  
Nationalität: deutsch  
Geburtstag: 26.07.1990  
Geburtsort: Bonn

## SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 2000 Katholische Grundschule Ippendorf, Bonn  
2000 – 2009 Erzbischöfliche Liebfrauenschule Bonn,  
Gymnasium für Mädchen  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife 2009

## UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2009 - 2016 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-  
Universität Bochum  
10.2011 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10.2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10.2014 – 5.2015 Forschungssemester zur Durchführung der  
Klinischen Studie zur Promotion  
23./24. Mai 2016 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

## BERUFLICHER WERDEGANG

10.10.2016 – 14.01.2019 Assistenzärztin in der Sektion für Rekonstruktive  
und Plastische Chirurgie und der Klinik für  
Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Helios Klinik München West  
Seit 15.01.2019 Assistenzärztin in der Klinik für Plastische, Hand  
und Wiederherstellungschirurgie  
Universitätsklinikum Regensburg