

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Hand-, Plastische-, Rekonstruktive und
Verbrennungschirurgie an der Universität Tübingen

**Blutsperre versus Blutleere – Auswirkungen auf die
Mikrozirkulation der Haut und ihre Bedeutung für das
Remote Ischemic Conditioning**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Rist, Carola

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Rothenberger

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Bakchoul

Tag der Disputation: 30.09.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Haut und Mikrozirkulation	- 2 -
1.1.1 Schichtaufbau der Haut.....	- 2 -
1.1.2 Mikrovaskuläres Gefäßnetz	- 3 -
1.1.3 Mikrozirkulation	- 4 -
1.2 Ischämie-Reperfusionsschaden	- 5 -
1.2.1 Ischämie.....	- 5 -
1.2.2 Reperusionsparadoxon.....	- 7 -
1.3 Remote Ischemic Conditioning.....	- 10 -
1.3.1 Entwicklungsgeschichte	- 11 -
1.3.2 Mechanismus	- 12 -
1.3.3 Konzepte	- 15 -
1.4 Zielsetzung und Forschungsfragen.....	- 17 -
1.4.1 Aktuelle Studienlage	- 17 -
1.4.2 Zielsetzung.....	- 18 -
2 Material und Methoden.....	- 21 -
2.1 Studienpopulation	- 21 -
2.2 Messapparatur und Hilfsmittel	- 22 -
2.2.1 O2C-Gerät.....	- 22 -
2.2.2 Blutsperregerät.....	- 28 -
2.3 Methoden.....	- 29 -
2.3.1 Randomisierungsprozess.....	- 29 -
2.3.2 Studienablauf und -durchführung.....	- 29 -
2.3.3 Datenauswertung	- 34 -
3 Ergebnisse.....	- 36 -
3.1 Deskriptive Statistik	- 36 -
3.1.1 Probanden.....	- 36 -
3.1.2 Kreislaufparameter.....	- 37 -
3.2 Mikrozirkulation	- 41 -
3.2.1 Direkte Ischämie	- 41 -
3.2.2 Indirekte Ischämie	- 53 -
3.2.3 Vergleich von direkter und indirekter Ischämie (IC vs. RIC)	- 65 -

4	<i>Diskussion</i>	- 74 -
4.1	Allgemeine Datenerfassung	- 74 -
4.1.1	Methodik.....	- 75 -
4.1.2	Deskriptive Daten.....	- 75 -
4.1.3	Kreislaufparameter.....	- 76 -
4.2	Mikrozirkulation	- 76 -
4.2.1	Direkte ischämische Konditionierung (IC).....	- 76 -
4.2.2	Remote Ischemic Conditioning (RIC).....	- 79 -
4.2.3	Vergleich von direkter und indirekter Ischämie (IC vs. RIC)	- 86 -
4.3	Einschränkungen und Ausblick	- 87 -
4.4	Klinische Relevanz	- 89 -
4.5	Schlussfolgerung	- 90 -
5	<i>Zusammenfassung</i>	- 91 -
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	- 93 -
7	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i>	- 104 -
8	<i>Veröffentlichungen</i>	- 105 -
9	<i>Anhang</i>	- 106 -
9.1	Übersicht Literaturvergleich.....	- 106 -
9.2	Relative Messdaten	- 108 -
9.3	Identifikationsliste der Probanden.....	- 114 -
9.4	Protokoll zur Detektion der Kreislaufparameter.....	- 115 -
9.5	Aufklärung und Einwilligungserklärung	- 116 -
10	<i>Danksagung</i>	- 121 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikrovaskuläres Gefäßnetz der Haut (in Anlehnung an [9]).	3 -
Abbildung 2: Gefäße der Mikrozirkulation [12].	5 -
Abbildung 3: Die Folgen der Ischämie.	7 -
Abbildung 4: Die Folgen der Reperfusion.	9 -
Abbildung 5: RIC-Mechanismus und Signalübertragung.	15 -
Abbildung 6: Darstellung der RIC-Strategien.	17 -
Abbildung 7: Übersicht über die Gruppen- und Seitenvergleiche.	20 -
Abbildung 8: O2C-Gerät.	22 -
Abbildung 9: O2C-Messtechnik.	26 -
Abbildung 10: Flachsonde LF-1, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen.	27 -
Abbildung 11: Blutsperregerät elsa™ der Firma ulrich medical.	28 -
Abbildung 12: Messpositionen an der rechten sowie linken Hand.	31 -
Abbildung 13: Positionierung der Messsonde des O2C-Geräts.	31 -
Abbildung 14: Ablauf des RIC-Protokolls.	33 -
Abbildung 15: Änderung der Herzfrequenz (HF, [bpm]) im Verlauf der Messung.	37 -
Abbildung 16: Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO ₂) [%] im Verlauf der Messung.	39 -
Abbildung 17: Vergleich der relativen BF-Veränderungen im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie).	41 -
Abbildung 18: Vergleich der relativen SO ₂ -Veränderung im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie).	45 -
Abbildung 19: Vergleich der relativen rHb-Veränderungen im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie).	49 -
Abbildung 20: Vergleich der relativen BF-Veränderungen im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie).	53 -
Abbildung 21: Vergleich der relativen SO ₂ -Veränderung im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie).	57 -
Abbildung 22: Vergleich der relativen rHb-Veränderung im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie).	61 -
Abbildung 23: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf.	66 -
Abbildung 24: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutsperre“ im zeitlichen Verlauf.	66 -
Abbildung 25: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO ₂ in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf.	69 -

Abbildung 26: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO₂ in der Gruppe „Blutsperre“ im zeitlichen Verlauf.- 69 -

Abbildung 27: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf.- 72 -

Abbildung 28: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutsperre“ im zeitlichen Verlauf.- 72 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Messzeitpunkte.	- 33 -
Tabelle 2: Deskriptive Stammdaten der Patienten.	- 36 -
Tabelle 3: Änderung der Herzfrequenz (HF, [bpm]).	- 38 -
Tabelle 4: Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO ₂) [%].	- 40 -
Tabelle 5: Änderungen des relativen Blutflusses gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 42 -
Tabelle 6: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 43 -
Tabelle 7: Gruppenvergleich des Blutflusses für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 44 -
Tabelle 8: relative SO ₂ -Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 46 -
Tabelle 9: relative SO ₂ -Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 47 -
Tabelle 10: Gruppenvergleich der SO ₂ für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 48 -
Tabelle 11: Relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 50 -
Tabelle 12: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 51 -
Tabelle 13: Gruppenvergleich der rHb für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie).	- 52 -
Tabelle 14: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).	- 54 -
Tabelle 15: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).	- 55 -
Tabelle 16: Gruppenvergleich des Blutflusses für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).	- 56 -

Tabelle 17: relative SO ₂ -Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 58 -
Tabelle 18: relative SO ₂ -Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 59 -
Tabelle 19: Gruppenvergleich der SO ₂ für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 60 -
Tabelle 20: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 62 -
Tabelle 21: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 63 -
Tabelle 22: Gruppenvergleich der rHb für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie).....	- 64 -
Tabelle 23: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutleere“.....	- 67 -
Tabelle 24: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutsperre“.....	- 67 -
Tabelle 25: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO ₂ in der Gruppe „Blutleere“.....	- 70 -
Tabelle 26: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO ₂ in der Gruppe „Blutsperre“.....	- 70 -
Tabelle 27: Seitenvergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutleere“.....	- 73 -
Tabelle 28: Seitenvergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutsperre“.....	- 73 -

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Anterior Lateral Thigh (Lappenplastik)
AM	Ausgangsmessung
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
AU	arbitrary units
BF	relativer Blutfluss in der Mikrozirkulation in [AU]
BMI	Body-Mass-Index in [kg/m ²]
bpm	beats per minute (Herzschläge pro Minute)
cm	Zentimeter
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator (Lappenplastik)
HF	Herzfrequenz in [bpm]
IC	Ischemic Conditioning
J	Jahre
kg	Kilogramm
LD	Latissimus dorsi (Lappenplastik)
LSD-Test	Least-Significant-Difference-Test
m ²	Quadratmeter
min	Minuten
MW	Mittelwert
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
N	Anzahl
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
O2C-Gerät	Oxygen to See (LEA, Medizintechnik, Gießen)
Patient	Patient/in
rHb	Relative Hämoglobinmenge in der Mikrozirkulation in [AU]
RIC	Remote Ischemic Conditioning
SD	Standard Deviation (Standartabweichung)
SO ₂	Gewebesauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation in [AU]
SpO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung in [%]

TRAM	Transverse Rectus Abdominis Muscle (Lappenplastik)
Velocity	Blutflussgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation in [AU]
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WSR-Test	Wilcoxon Signed-Rank test (Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test)

1 Einleitung

Zentrales Thema der Plastischen- und Rekonstruktiven Chirurgie ist die komplexe mikrovaskuläre Architektur und Funktion der Haut [1]. Sie spielt nicht nur in Bezug auf die Wundheilung allgemein, sondern auch im Rahmen der Replantation von abgetrennten Fingern und der Deckung von Haut-Weichteil-Defekten mittels gestielten und freien Lappenplastiken eine wesentliche Rolle. Die periphere Durchblutung ist hier ein entscheidender Faktor für das Einheilen von replantiertem bzw. transplantiertem Gewebe. Gerade in den kritischen ersten Stunden und Tagen nach der Operation wird das Transplantat bzw. Replantat stündlich hinsichtlich der Durchblutung kontrolliert und beurteilt, um bei etwaigen Komplikationen frühzeitig eingreifen zu können.

Eine Herausforderung im Rahmen mikrochirurgischer Rekonstruktionen ergibt sich durch Schäden, die nach operations- und traumabedingter Ischämie (Unterbrechung der Blutzufuhr) und Reperfusion (Wiederherstellung der Blutzufuhr) auftreten [2]. Die Folgen dieser Ischämie-Reperfusionsschäden reichen von einer reversiblen Zellfunktionsstörung über den Transplantatverlust bis hin zum multiplen Organversagen und Tod des Patienten [3]. Eine mögliche Strategie, die versucht Ischämie-Reperfusionsschäden entgegenzuwirken, ist die Konditionierung des Gewebes mittels Remote Ischemic Conditioning (RIC). Dabei soll durch kurze, wiederholte, nicht-schädliche Ischämie- und Reperusionsphasen eines vaskulären Territoriums die Toleranz eines entfernt liegenden Gewebes gegenüber Episoden anhaltender Ischämie gesteigert werden [4]. In Studien zum Thema RIC wurde bereits gezeigt, dass intermittierende Ischämie an einem zielortfernen Organ einen positiven Einfluss auf die kutane Mikrozirkulation gesunder Probanden [5, 6] sowie gestielter und freier Lappenplastiken beim Menschen [7] haben kann.

Ziel der Studie zu vorliegender Doktorarbeit war es, Informationen zur Dynamik der kutanen Mikrozirkulation an der Hand gesunder Probanden im Sinne des RIC zu gewinnen und diese auf mögliche Unterschiede zwischen Blutsperre und Blutleere hin zu analysieren. So können im weiteren Verlauf Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Vorgänge im Falle von replantierten Fingern und

Lappenplastiken gezogen und Protokolle zum Einsatz im klinischen Alltag erarbeitet werden.

Im Folgenden soll zunächst auf die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen von Haut und Mikrozirkulation sowie auf die Gewebekonditionierung mittels RIC eingegangen werden.

1.1 Haut und Mikrozirkulation

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und macht rund 15 % des Körpergewichtes aus. Ihre Aufgaben sind vielfältig und umfassen die Barriere-, Schutz-, Immun- und Sinnesfunktion sowie die Temperaturregulation des Organismus [8].

1.1.1 Schichtaufbau der Haut

Von außen nach innen bildet sich die Haut im Wesentlichen aus drei Schichten: Der Epidermis, der Dermis sowie der Subkutis.

Die *Epidermis* ist ein mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel aus > 90 % Keratinozyten unterschiedlicher Differenzierung, die letztlich eine äußere zellkernlose Hornschicht bilden. Diese ist ausschlaggebend für die Barrierefunktion der Haut.

Die unter der Epidermis liegende *Dermis* bildet sich aus Bindegewebszellen (Fibroblasten), Kollagen und elastischen Fasern sowie einer gelartigen Grundsubstanz aus Makromolekülen. Sie wird anhand der Faseranordnung unterteilt in die schmale, subepidermal gelegene papilläre Dermis (Stratum papillare) und die darunterliegende breite retikuläre Dermis (Stratum reticulare). Die Hauptfunktionen der Dermis sind die mechanische Stabilität bei gleichzeitig reversibler Verformbarkeit. Des Weiteren verläuft in der Dermis das mikrovaskuläre Gefäßnetz (vgl. Kapitel 1.1.2). Die Dermis und die Epidermis werden zusammenfassend als *Kutis* bezeichnet.

Die *Subkutis* besteht aus dem Fettgewebe der Haut. Sie ist für die Wärmeisolierung, Energiegewinnung sowie als Druckpolster wichtig. In den Septen der Subkutis verlaufen größere Gefäße und Nerven. (vgl. zu Kapitel 1.1.1 [9, 10])

1.1.2 Mikrovaskuläres Gefäßnetz

Das für die Hautdurchblutung zuständige mikrovaskuläre Gefäßnetz (Abbildung 1) ist in zwei horizontal verlaufende und miteinander in Verbindung stehende Plexus in der Dermis organisiert. Der oberflächliche horizontale Plexus (Plexus superficialis) liegt an der Grenze des Stratum papillare zum Stratum reticulare und versorgt durch vertikale Kapillarschleifen die dermalen Papillen. Die Ernährung der gefäßfreien Epidermis erfolgt über Diffusion aus dem Plexus superficialis. Der tiefe horizontale Plexus (Plexus profundus) ist in der retikulären Dermis an der Kutis-Subkutis-Grenze lokalisiert und bildet sich aus Gefäßen, die aus dem darunterliegenden Fett- und Muskelgewebe in die Dermis ziehen. Er ist für die nutritive Versorgung der retikulären Dermis verantwortlich und bildet eigene Plexus für die Versorgung der Hautangangsgebilde (Haare, Talgdrüsen, Schweißdrüsen). Des Weiteren ist das mikrovaskuläre Gefäßnetz entscheidend an der Temperaturregulation, Wundheilung und Immunreaktion des Körpers beteiligt. (vgl. zu Kapitel 1.1.2 [9-11])

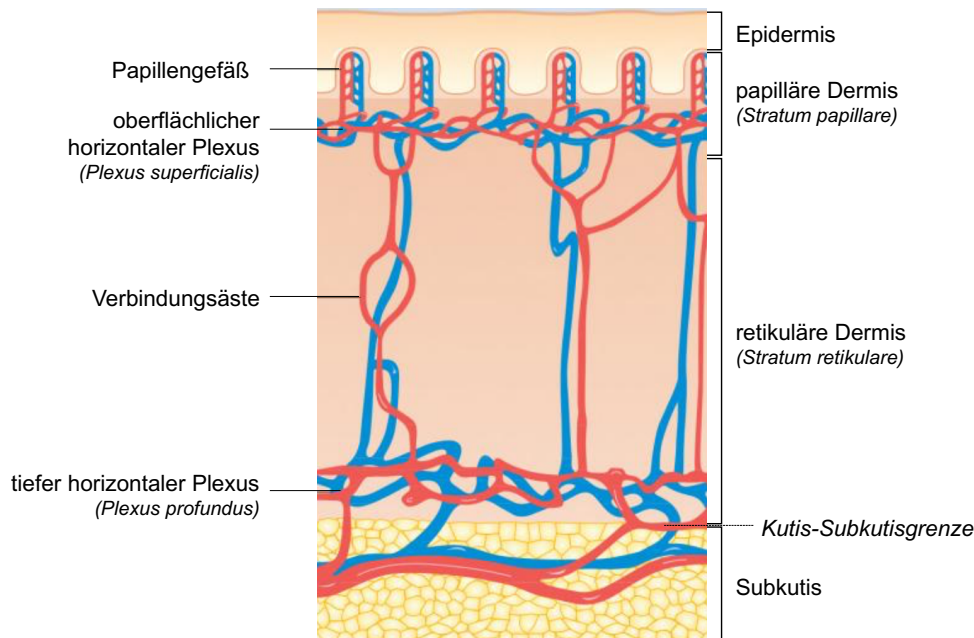


Abbildung 1: Mikrovaskuläres Gefäßnetz der Haut (in Anlehnung an [9]).

1.1.3 Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation umfasst den Abschnitt des Gefäßsystems in dem ein Großteil des Stoffaustausches stattfindet und besteht aus den dafür angepassten kleinen Arteriolen, Kapillaren, Venolen sowie terminalen Lymphgefäßen [11] (Abbildung 2).

Alle Blutgefäße des Körpers sind mit einer dünnen Schicht aus abgeflachten Zellen, den Endothelzellen, ausgekleidet. Das Endothel ist der zentrale Modulator mikrovaskulärer Funktion [12]. Es ist im physiologischen Zustand mit seinen antiadhäsiven und antithrombotischen Eigenschaften für die ungehinderte Passage von Leukozyten, Thrombozyten und Plasmabestandteilen verantwortlich [13]. Weiterhin reguliert es über die Produktion gefäßverengender (vasokonstriktori-scher) sowie gefäßerweiternder (vasodilatatorischer) Mediatoren den Gefäßtonus. Hierbei ist Stickstoffmonoxid (NO) ein wichtiger endothelialer Medi-ator, welcher kontinuierlich vom Endothel abgegeben wird und der Vasokonstriktion durch ruheaktive sympathisch-adrenerge Neurone entgegen-wirkt. NO diffundiert in nahegelegene glatte Gefäßmuskelzellen und führt über die Verringerung des Gefäßmuskeltonus zu einer Vasodilatation mit Zunahme des Blutflusses [14]. Verstärkt wird die NO-Produktion und die damit einherge-hende vasodilatatorische Wirkung u. a. durch mechanische Reize des strömenden Blutes sowie eine Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks [12].

Die Gefäße der Mikrozirkulation weisen eine funktionsspezifische Bauweise auf, die ausschlaggebend für physiologische und pathophysiologische Prozesse ist. Arteriolen besitzen neben Endothelzellschicht und Basalmembran eine zirkulär verlaufende Schicht aus glatten Gefäßmuskelzellen über deren Tonus die ka-pilläre Durchblutung reguliert werden kann. Kapillaren hingegen sind aus nur einer Endothelzellschicht mit Basalmembran aufgebaut, was den Stoffaustausch erleichtert. Postkapilläre Venolen bestehen aus Endothel, Basalmembran, kolla-genen Fasern und mit zunehmendem Gefäßdurchmesser (ab 30–50 µm) auch glatten Muskelzellen. Sie sind Ort der Auswanderung von Leukozyten bei Ent-zündungsreaktionen. (vgl. zu diesem Abschnitt [9, 10]).

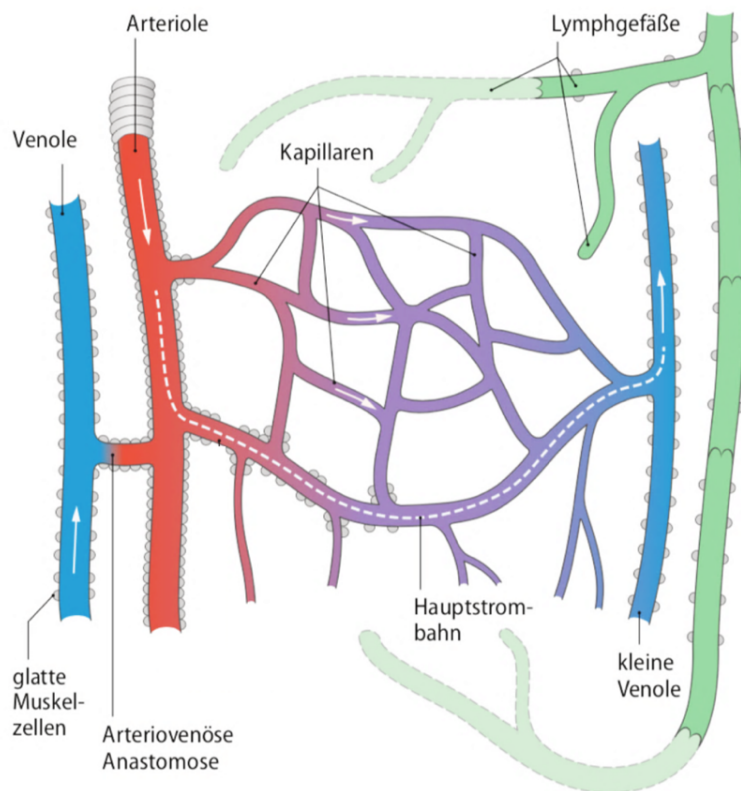


Abbildung 2: Gefäße der Mikrozirkulation [12].

Schäden, die durch Ischämie und Reperfusion entstehen können, präsentieren sich entsprechend der unterschiedlichen Bauweise der jeweiligen Gefäßabschnitte in unterschiedlicher Weise [15]. Der folgende Abschnitt gibt Aufschluss über die zugrundeliegende Pathophysiologie.

1.2 Ischämie-Reperfusionsschaden

1.2.1 Ischämie

Sowohl bei mikrochirurgischen Lappenplastiken als auch im Rahmen von Replantationen kommt es, bedingt durch Operation bzw. Trauma, regelhaft zu Ischämiephasen mit verminderter Sauerstoffzufuhr. Aufgrund der Sauerstoffminderversorgung der Gewebezellen kommt die aerobe (sauerstoffabhängige) Endstrecke der Atmungskette in den Mitochondrien zum Erliegen. Dies resultiert in einer eingeschränkten Neubildung von energiereichem Adenosintriphosphat

(ATP), dem chemischen Energieüberträger in Zellen. Die alternative Energiegewinnung mittels anaerober (sauerstoffunabhängiger) Glykolyse stellt keine langfristige Kompensationsmöglichkeit für die ATP-Gewinnung dar und der resultierende Energiemangel beeinträchtigt wesentlich die Membranfunktion [12]. In physiologischem Zustand ist die membranständige Natrium/Kalium-Pumpe ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) entscheidend an der Aufrechterhaltung der Membranfunktion beteiligt, indem sie unter Verbrauch von ATP Na^+ -Ionen gegen K^+ -Ionen aus der Zelle transportiert und dadurch einen für die Zelle lebenswichtigen Elektrolyt- und Ladungsgradienten aufbaut [16]. Im Zuge des sinkenden ATP-Spiegels ist die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in ihrer Funktion stark beeinträchtigt, wodurch die intrazelluläre Na^+ -Konzentration ansteigt, was zur Membrandepolarisation mit unkontrolliertem Kalzium- (Ca^{2+})-Einstrom durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle führt [17]. Die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration wirkt als Signal für vielfältige Zellreaktionen: Mitunter wird über das Freiwerden von Signalmolekülen aus den Mitochondrien der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet [17]. Weiterhin werden calciumabhängige Enzyme (Proteasen und Phospholipasen) aktiviert, welche über die Hydrolyse wichtiger Zellbestandteile direkt die Integrität der Zellmembran aufheben und dadurch zur Lyse der Zelle führen [17]. Darüber hinaus bedingt die osmotische Wirkung der im Ungleichgewicht befindlichen Elektrolyte den pathologischen Untergang der Zelle (Nekrose) durch eine unkontrollierte Zellschwellung [17]. Der Pathomechanismus ist in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt (Abbildung 3).

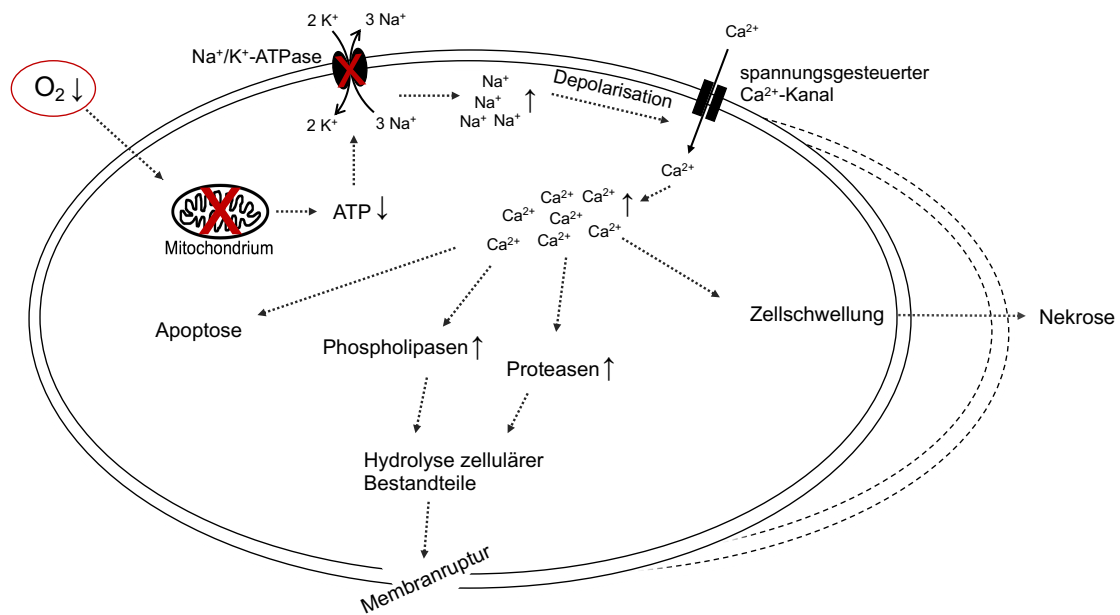


Abbildung 3: Die Folgen der Ischämie. Abgebildet sind die Folgen von Sauerstoffmangel auf eine Zelle: Funktionsausfall der Mitochondrien mit einhergehender ATP-Minderversorgung der Zelle, wodurch die Membranfunktion nicht mehr aufrechterhalten kann, was in eine massivem Ca^{2+} -Einstrom resultiert, der die Apoptose und Nekrose der Zelle bedingt. O_2 = Sauerstoff, \downarrow = Verminderung, \uparrow = Steigerung (in Anlehnung und aus dem Englischen [17]).

Letztlich kommt es durch die ischämiebedingten Störungen des elektrochemischen und osmotischen Gleichgewichts zum Untergang der Gewebezelle [17, 18], was die Reperfusion zum Erhalt des Gewebes unerlässlich macht [19, 20]. Die Reperfusion sollte dabei so zeitnah wie möglich erfolgen, da die ischämisch bedingten Gewebeschäden proportional zur Dauer der Ischämie sind [21, 22]. Wie der folgende Abschnitt zeigt, führt die Reperfusion jedoch paradoxerweise selbst zu weiteren Schäden [2].

1.2.2 Reperusionsparadoxon

Das Reperusionsparadoxon beschreibt, dass die Reperfusion von ischämischem Gewebe zwar sowohl Sauerstoff als auch die für den Gewebeerhalt notwendigen Substrate liefert sowie toxische Metaboliten entfernt, jedoch gleichfalls verschiedene schädliche Prozesse auslösen kann, die zu einer anhaltenden

und intensivierten Gewebeschädigung führen [2, 19, 20]. Die Reperfusion von Geweben nach akuter Ischämie führt über biochemische, molekulare und zelluläre Veränderungen zu Schäden, die als Ischämie-/Reperfusionsschaden (I/R-Schaden) bezeichnet werden [23]. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist komplex und in seinen Einzelheiten noch nicht verstanden. Eine wichtige Rolle spielt jedoch die exzessive Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) nach abruptem Wiederanstieg des Sauerstoffpartialdrucks bedingt durch die Wiederherstellung der Durchblutung [2]. ROS sind in niedrigen Konzentrationen für zahlreiche physiologische Signalprozesse zuständig, in hohen Konzentrationen hemmen sie jedoch wichtige Enzyme des Energiestoffwechsels, schädigen die Zellmembran, schränken die DNA-Synthese ein und inaktivieren den endothelialen Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) [20]. Obwohl die Endothelzellen in der Mikrozirkulation in ähnlicher Weise der Ischämie und Reperfusion ausgesetzt sind, manifestieren sich Störungen je nach Gefäßabschnitt in einer spezifischen Weise [15]. So lösen hohe Konzentrationen von ROS in Arteriolen eine Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation und in Kapillaren und postkapillären Venolen eine Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand aus, wo sie auch zu Reaktionen analog einer Entzündung führen [24]. Vor allem das gestörte Gleichgewicht zwischen NO und ROS bedingt die endotheliale Dysfunktion mit beeinträchtigter Vasodilatation in Arteriolen, was eine entscheidende Ursache für das sogenannte No-Reflow-Phänomen darstellt [25]. Dabei kommt es trotz wiederhergestellter Durchblutung im Anschluss an die Ischämiephase zum Fortbestehen der Minderperfusion mit anhaltender Hypoxie in der Mikrozirkulation [26] und entsprechendem Fortschreiten des ischämischen Gewebeverlustes. Weitere I/R-Schäden ergeben sich durch die ROS bedingte Entzündungsreaktion in postkapillären Venolen. Die Freisetzung proinflammatorischer Entzündungsmediatoren [27] führt u. a. zur Aktivierung von Entzündungszellen (Leukozyten, Makrophagen, Mastzellen) [24] und der Expression leukozyteninteragierender endothelialer Rezeptoren [28]. Die Wechselwirkung zwischen Leukozyten und Endothel bedingt eine Migration und Degranulation der Leukozyten, mit Freisetzung weiterer gewebschädigender

Enzyme [29] sowie erhöhter Produktion von ROS, was den oxidativen Stress auf die postkapillären Venolen noch weiter erhöht [15].

Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 4) stellt schematisch die Veränderungen nach Ischämie und Reperfusion dar.

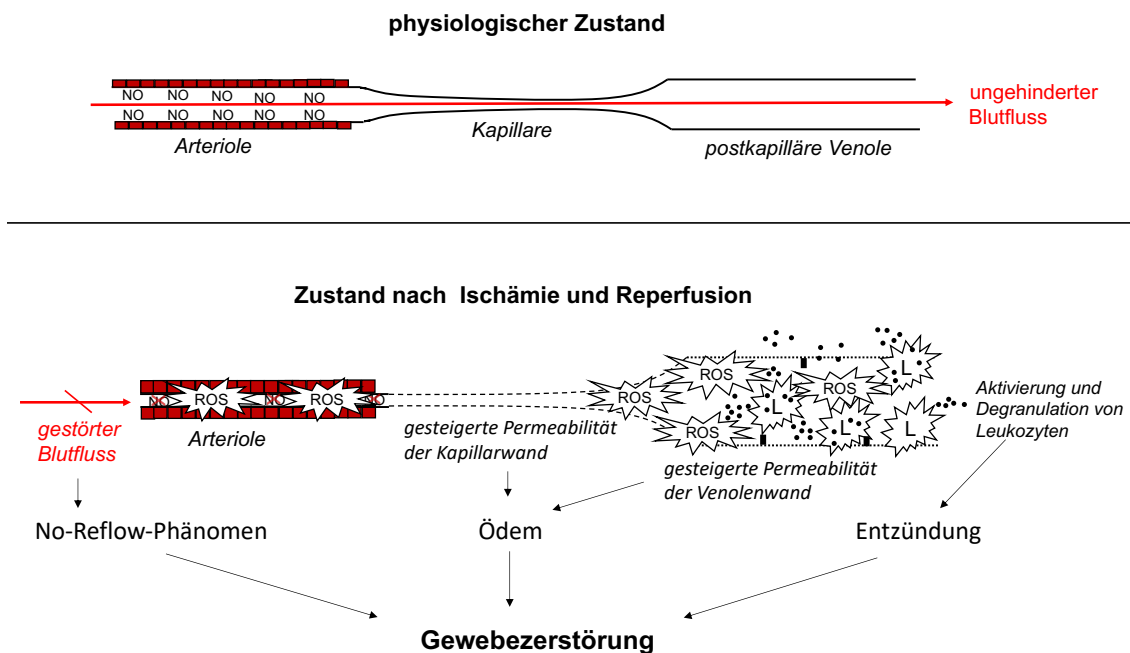


Abbildung 4: Die Folgen der Reperfusion. Dargestellt sind der stark vereinfachte physiologische Zustand und die Veränderungen nach Reperfusion in Arteriolen, Kapillaren und postkapillären Venolen. Die roten Zellen markieren die glatte Muskulatur der Gefäßwand in Arteriolen; die schwarzen Punkte im Bereich postkapillären Venolen stellen proinflammatorische Mediatoren und nach Degranulation von Leukozyten freiwerdende Enzyme und Faktoren dar; ROS = reaktive Sauerstoffspezies; L = Leukozyten (eigene Darstellung).

Die Intensität der geschilderten postischämischen Reaktionen kann so groß sein, dass sich Schäden auch in entfernten Organen manifestieren [30]. Die Folgen reichen von einer reversiblen Zellfunktionsstörung über Transplantatverlust bis hin zum multiplen Organversagen und Tod [3]. Die Untersuchungen zu I/R-bedingten Komplikationen nach Fingerreplantationen sowie Lappenplastiken sind sehr heterogen. Die mittlere Verlustrate zunächst erfolgreich replantierter Finger wird mit rund 20 % beschrieben [31]. Aufgrund technischer Verbesserungen und

der Optimierung des perioperativen Managements sind die Erfolgsraten bei freien Lappenplastiken stetig gestiegen [32]. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahre 2016 wurde berichtet, dass totale Transplantatverluste in durchschnittlich 6 % der untersuchten freien Lappentransplantationen (N = 1397) und partielle Nekrosen in weiteren 6 % auftraten [33]. Insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten werden in der Literatur jedoch auch totale Transplantatverluste von bis zu 25 % und Teilverluststraten von bis zu 36 % angegeben [34]. Sowohl bei totalen als auch partiellen Verlusten sind häufig eine erneute operative Intervention erforderlich, was mit zusätzlichen operativen Risiken für den Patienten verbunden ist [35]. Je größer dabei die Anzahl an Revisionsoperationen ist, desto höher fällt das Risiko eines kompletten Lappenverlustes aus [36]. Ein Lappentransplantatverlust geht mit einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen und dem Auftreten chronischer Wunden einher. Vor allem an der unteren Extremitäten kann der Verlust einer bzw. mehrerer Lappenplastiken zur Amputation der Extremität führen [37]. Diese schwerwiegenden Komplikationen bedeuten enorme Belastungen für den Patienten und das Gesundheitssystem, was die Entwicklung anwendbarer Interventionsstrategien essentiell macht. Viele dieser Strategien sind potentiell protektiv, erfordern jedoch zusätzliche Geräte, sind invasiv oder bedingen die Gabe von Medikamenten, die Nebenwirkungen hervorrufen können [38-40]. Auf das Remote Ischemic Preconditioning, als eine technisch einfache und nebenwirkungsarme Möglichkeit der Intervention zur Verringerung von I/R-Schäden, soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

1.3 Remote Ischemic Conditioning

Die Applikation von kurzen, reversiblen, nicht-schädlichen Ischämie- und Reperfusionphasen eines isolierten vaskulären Territoriums ist eine Methode zur Steigerung der Ischämietoleranz dieses Gewebes. Ziel ist es, die Widerstandsfähigkeit des konditionierten Gewebes gegenüber Episoden anhaltender Ischämie und anschließender Reperfusion zu erhöhen [41]. Das spezielle Ziel des Remote Ischemic Conditioning (RIC) ist dabei die Konditionierung eines

Zielgewebes fern des Ischämie-Applikationsortes [4]. Im folgenden Kapitel werden die Entwicklung sowie grundlegende Mechanismen des RIC erläutert.

1.3.1 Entwicklungsgeschichte

Die Grundidee des RIC basiert auf der von Murry, Jennings und Reimer 1986 erstmals beschriebenen protektiven Wirkung lokaler ischämischer Konditionierung (Ischemic Conditioning [IC]) durch intermittierendes Abklemmen einer Koronararterie vor prolongiertem Verschluss dieser Arterie [42]. Die Arbeitsgruppe zeigte in ihrer Studie an Hunden, dass sich am Herzen ein Infarktareal, welches nach 40-minütigem Koronararterienverschluss entstand, durch die Vorkonditionierung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Vorkonditionierung auf bis zu 25 % reduzierte [42].

Vergleichbar zu den Ergebnissen am Herzen berichteten auch verschiedene tierexperimentelle Studien in der plastischen Chirurgie über den Erfolg der lokalen Konditionierung bei Lappenplastiken [43-46]. Die lokale Vorkonditionierung durch kurzzeitiges Abklemmen der versorgenden Arterie ist potentiell wirksam, kann jedoch oft nur durch invasive Methoden verwirklicht werden und verursacht neben dem erhöhten Risiko für den Patienten mitunter verlängerte Operationszeiten.

Wie Przyklenk et al. zeigten konnten, spielt sich die Wirkung ischämischer Konditionierung jedoch nicht nur lokal ab [47]. Przyklenk et al. beschrieben 1993 erstmals RIC als Phänomen, bei welchem durch intermittierende Ischämie und Reperfusion eines myokardialen Gefäßbettes auch in entferntem, nicht-direkt konditioniertem Myokard eine Reduktion der Infarktgröße nach anhaltendem Koronararterienverschluss zu verzeichnen war. [47]. Wenige Jahre nach dieser Entdeckung konnten Gho et al. zeigen, dass ischämische Konditionierung des Darms über die Arteria mesenterica superior das Myokard genauso wirksam vor Infarkten schützt wie die myokardiale Konditionierung und schlussfolgerten, dass die Effekte der ischämischen Konditionierung systemisch wirksam sein müssten [48]. Seit dieser Entdeckung war RIC als vielversprechende Methode in unterschiedlichen Fachdisziplinen Gegenstand der Forschung.

Im Fachgebiet der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie konnte zunächst in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass sich die Mikrozirkulation und die Ausdehnung postoperativer Nekrosen an mikrochirurgischen Lappentransplantaten sowohl durch die lokale als auch Zielorgan-entfernte ischämische Vorkonditionierung verbessert [49, 50]. Im Jahr 2002 wurden die tierexperimentellen Kenntnisse erstmals auf den Menschen übertragen [51]. Kharbanda et al. zeigten an gesunden Probanden, dass nicht-invasive ischämische Konditionierung durch Aufblasen einer Druckmanschette am Unterarm den kontralateralen Arm vor endothelialer Dysfunktion nach Ischämie und Reperfusion schützen kann [51].

1.3.2 Mechanismus

Der Wirkmechanismus ischämischer Konditionierung sowie die Signalübertragung vom Applikationsort zum entfernten Zielorgan sind komplex und im Detail noch nicht geklärt. Im Allgemeinen wird angenommen, dass es durch die ischämische Konditionierung zu Reaktionen am Applikationsort kommt, die sowohl die lokalen protektiven Wirkungen bedingen als auch Signale erzeugen, welche zum Zielorgan weitergeleitet werden und dort den RIC-Effekt auslösen [52].

1.3.2.1 Signalübertragung

Die Weiterleitung des lokalen Signals erfolgt vermutlich sowohl über humorale als auch neuronale Wege (Abbildung 5):

Dem humoralen Mechanismus der Signalübertragung liegt die Hypothese zugrunde, dass im konditionierten Gewebe protektive Mediatoren erzeugt werden, welche sich bei Reperfusion über den Blutkreislauf im Körper verteilen und mittels rezeptorvermittelter intrazellulärer Signalkaskaden fern des lokal konditionierten Gewebes eine protektive Wirkung induzieren [53-55]. Die verantwortlichen humoralen Mediatoren sind noch nicht abschließend identifiziert. Diskutiert werden u. a. *MicroRNAs* [56], kleine, nicht kodierende Ribonukleinsäuren, welche die posttranslationale Genexpression regulieren; *Apolipoprotein A-I* [57], ein wesentliches Strukturprotein der high-density Lipoproteine (HDL),

welches eine Rolle im Cholesterinstoffwechsel spielen; *zirkulierendes Nitrit* [58], welches ein stabiles Reservoir für NO im Blut ist [59]; *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)* [60, 61], ein vasodilatatives Neuropeptid und *Interleukin* [62], ein antiinflammatorisches Zytokin.

Neben dem humoralen Weg wird die Weiterleitung des RIC-Reizes über das Nervensystem diskutiert. Hierfür sprechen die Ergebnisse mehrerer Studien, welche zeigen konnten, dass die Durchtrennung der Nervenbahnen zwischen RIC-Applikationsort und Zielorgan die protektiven Effekte des RIC vermindert oder aufhebt und folglich ein intakter Nervenweg von RIC-Applikationsort zum Zielorgan wesentlich ist [63-65]. Die Hypothese des neuronalen Signalwegs wurde mit der Annahme weiterentwickelt, dass endogene nervenstimulierende Substanzen wie Adenosin [66] und Bradykinin [67] durch intermittierende Ischämie im direkt konditionierten Gewebe ausgeschüttet werden. Dies erzeugt ein Signal an afferenten Nervenfasern, welches auf efferente Nervenfasern umgeschaltet wird, womit schließlich der protektive Effekt fern des initialen RIC-Applikationsortes ausgelöst wird [65]. Die Rolle von afferenten und efferenten Nervenbahnen konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Diskutiert wird der Nervus vagus als Struktur der efferenten Signalweiterleitung zum Zielorgan [68] sowie die anschließende Freisetzung von Acetylcholin am Zielorgan, welches über die Aktivierung muskarinergere Rezeptoren protektive Effekte auslöst [65]. Auch das zentrale Nervensystem, insbesondere das Rückenmark, scheint entscheidend an der Weiterleitung des Schutzsignals beteiligt zu sein [69].

Der humorale und der neuronale Weg der Signalübertragung wurden ursprünglich als mechanistisch verschieden angesehen. Jüngste Daten deuten jedoch darauf hin, dass die beiden Wege nicht nur synchrone Wirkungen haben, sondern die Freisetzung des humoralen Mediators von der sensorischen Innervation des konditionierten Gewebes abhängt [70-72].

Auch wenn die Prozesse des RIC noch nicht vollständig verstanden sind, so scheinen beide Mechanismen der Signalübertragung eine wichtige Rolle zu spielen.

1.3.2.2 Vermittlung der Effekte am Zielorgan

Nachdem die Signale das Zielorgan erreicht haben, werden über intrazelluläre Signalkaskaden die protektiven Effekte fern des Applikationsortes ausgelöst, wobei aktuelle Daten nahelegen, dass die durch RIC initiierten antiapoptotischen und antiinflammatorischen Signalkaskaden [52] ähnlich den Signalkaskaden am IC-Applikationsort sind [73]. Verantwortlich für die protektiven Wirkungen sind u. a. NO [74], Adenosin [75], Opioide [76] mitochondriale ATP-sensitive Kaliumionenkanäle [77, 78] und Bradykinin [79]. Entsprechend des Pathomechanismus des I/R-Schadens (insbesondere der endothelialen Dysfunktion) werden die RIC-Effekte auf die Mikrozirkulation der Haut vermutlich über die Signalverarbeitung am Gefäßendothel mit anschließender Vasodilatation vermittelt, wobei NO eine wichtige Rolle zukommt. [80, 81]. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die ischämische Konditionierung eine Kaskade initiiert, welche über die vermehrte Expression der beiden Enzyme eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase) und iNOS (Stickstoffmonoxidsynthase in Makrophagen und Monozyten) zu einer erhöhten Synthese von endogenem NO führt [82, 83].

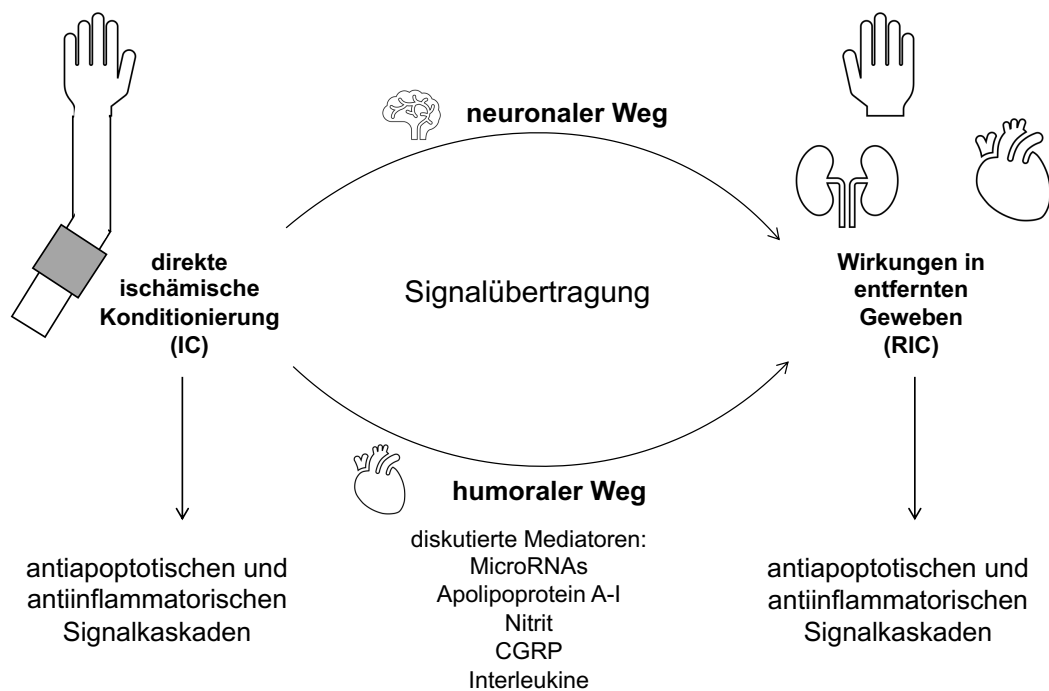


Abbildung 5: RIC-Mechanismus und Signalübertragung. Vereinfachte Darstellung des Mechanismus der lokalen und entfernten Wirkung ischämischer Konditionierung sowie der Signalübertragung vom RIC-Applikationsort zum Zielorgan (eigene Darstellung).

1.3.2.3 Zeitlicher Zusammenhang von Stimulus und Effekt

Es ist bekannt, dass die protektiven Wirkungen durch RIC beim Menschen in zwei zeitlich und mechanistisch unterschiedlichen Phasen vermittelt werden: Einer frühen Phase, welche für Minuten bis wenige Stunden nach ischämischer Konditionierung auftritt, sowie einer späten Phase, die sich vermutlich 24 Stunden nach ischämischer Konditionierung entwickelt und für 48 Stunden andauert [84]. Die protektiven Wirkungen in der frühen Phase der Konditionierung sind dabei auf biochemische Mediatoren zurückzuführen, während die protektiven Wirkungen in der späten Phase die Modifikation der Genexpression erfordern [85, 86].

1.3.3 Konzepte

Um die Gewebekonditionierung als Strategie im klinischen Alltag etablieren zu können, müssen insbesondere Faktoren wie Zeit- und Kosteneffizienz sowie die

Möglichkeit einer einfachen und wenig-invasiven Applikation bedacht werden. Eine einfache aber wirksame Applikationsmethode, die keinen direkten Stress für das Zielorgan bedeutet und mit wenig ubiquitär vorhandenen Hilfsmitteln auskommt, stellt die ischämische Konditionierung einer Extremität mittels Blutdruckmanschette dar, welche rezidivierend auf suprasystolische Werte aufgepumpt wird [51]. Die ischämische Konditionierung einer Extremität mittels Druckmanschette präsentiert dabei vergleichbare Ergebnisse wie das Abklemmen des versorgenden Gefäßes [50]. Die Anlage der Druckmanschette erfolgt im klinischen Setting meistens am Oberarm [87]. Bezüglich der Anzahl und Dauer der intermittierenden Ischämiezyklen gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen. In der Literatur werden i. d. R. 3 bis 4 Ischämie- und Reperfusionenzyklen von jeweils 5 bis 10 Minuten beschrieben [82, 87].

Auch andere Arten der Reizapplikation, wie z. B. die Nervenstimulation mittels Applikation von Capsaicin oder Elektrostimulation, können einen zur ischämischen Konditionierung vergleichbaren Effekt bei nicht konditionierten Versuchstieren zeigen [71, 88].

Die ursprüngliche Idee der ischämischen Konditionierung vor einer prolongierten potentiell schädlichen Ischämiephase (Remote Ischemic Pre-Conditioning [RIPreC]) ist im klinischen Alltag nur im Rahmen elektiver Eingriffe zu verwirklichen. Zwei alternative Strategien (Abbildung 6) sind die Konditionierung während (Remote Ischemic Per-Conditioning [RIPerC] [89]) sowie *nach* anhaltender Ischämie (Remote Ischemic Post-Conditioning [RIPostC] [90]). Keskin et al. verglichen die genannten Methoden im Tiermodell und kamen zum Schluss, dass alle drei Methoden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Konditionierung einen wirksamen Schutz vor I/R-Schäden an Muskellappentransplantaten bieten, jedoch RIPerC am wenigsten Schäden im histopathologischen Bild verursachte, gefolgt von RIPreC und RIPostC [91]. Vergleichbare Ergebnisse liefern Studien zur Untersuchung der kardioprotektiven Effekte des Remote Pre-, Per- und Post-Conditioning [92]. Obwohl RIPostC im Vergleich etwas weniger wirksam war [91], könnte die Methodik bei Schlaganfällen, Infarkten oder Replantationen traumatisch abgetrennter Gliedmaßen und somit auch in Fällen, bei welchen ein Pre-

Conditioning nicht mehr möglich ist, zur Steigerung des jeweiligen Gewebeüberlebens beitragen.

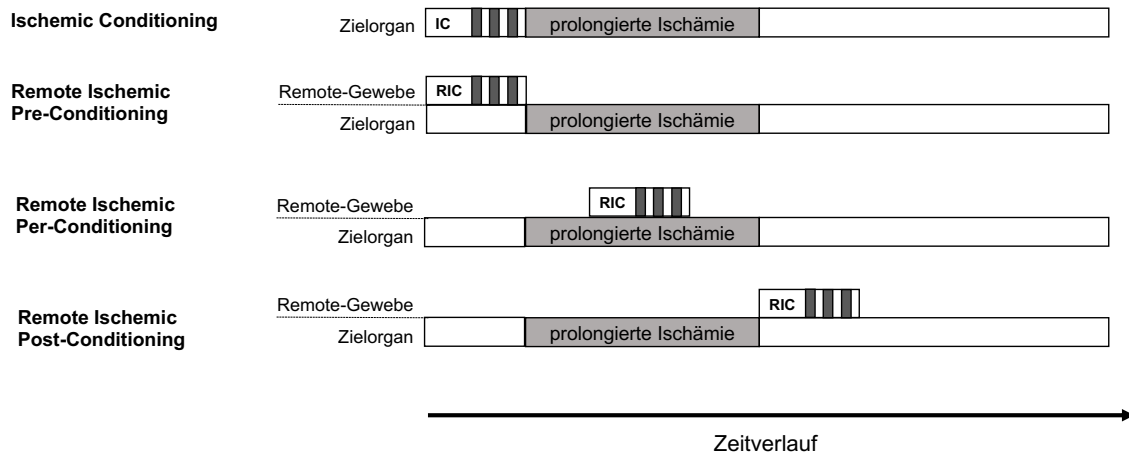


Abbildung 6: Darstellung der RIC-Strategien. An oberster Stelle steht die direkte ischämische Konditionierung (IC) und nachfolgend der zeitliche Zusammengang zwischen prolongierter Ischämie und den Konzepten des Remote Pre-, Per-, und Post-Conditioning (in Anlehnung an [93]).

1.4 Zielsetzung und Forschungsfragen

1.4.1 Aktuelle Studienlage

Die Erfolge von RIC im Fachgebiet der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie sind insbesondere im Tiermodell durch die Reduktion postoperativer Lappennekrosen gezeigt worden [49, 50, 94]. In klinischen Studien an gesunden Probanden konnte eine Steigerung der kutanen Mikrozirkulation an einer gängigen Lappenhebestelle (Anterior Lateral Thigh [ALT]) beobachtet werden [5, 6, 95]. Darüber hinaus zeigte sich in einer klinischen Studie am Patienten eine Verbesserung der kutanen Mikrozirkulation an bereits transplantierten gestielten sowie freien Lappenplastiken durch RIC-Applikation nach erfolgter Lappenplastik (RIPostC) [7]. Eine klinische Untersuchung zur Beeinflussung des Outcomes nach Lappentransplantation oder Replantation von Fingern wurde nach aktuellem Stand der Forschung noch nicht durchgeführt. Die wenigen Veröffentlichungen in der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie sind

vielversprechend, jedoch ist die Beeinflussung der kutanen Mikrozirkulation durch RIC sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten noch unzureichend erforscht. Insbesondere existiert zur Art und Dauer der RIC-Applikation gegenwärtig noch kein einheitliches Protokoll.

1.4.2 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, am gesunden Probanden Informationen über die Dynamik der kutanen Mikrozirkulation im Sinne des RIC zu gewinnen. Zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlich starker ischämischer Stimuli auf das RIC vergleichen wir die Wirkung der Konditionierung mittels Blutsperre mit der Konditionierung mittels Blutleere. Die Blutsperre findet im klinischen Alltag während Operationen Anwendung, da dadurch das Operationsgebiet frei von Blut und damit übersichtlich gehalten sowie größere Blutverluste verhindert werden. Hierzu wird proximal des Operationsgebietes eine Druckmanschette auf suprasystolische Werte aufgeblasen, womit der arterielle Blutzufuhr unterbunden ist. Dabei kommt es intraoperativ zu einer teils störenden venösen Stauung des verbleibenden Restbluts. Deshalb wird häufig vor dem Schließen der Blutsperre die zu operierende Extremität mittels einer elastischen Esmarch-Binde ausgewickelt, was als Blutleere bezeichnet wird. Das Wickeln erfolgt retrograd, in aller Regel proximal des Operationsgebietes in Richtung des Rumpfes. So kann nach dem Schließen der Druckmanschette das in der Extremität verbleibende Blut um mehr als die Hälfte reduziert werden [96]. Entsprechend des verminderten Blutvolumens verbleibt weniger Sauerstoff im Gewebe. Die ischämische Konditionierung mittels Blutleere könnte somit einen stärkeren ischämischen Stimulus bedingen. Mit zunehmender Gewebehypoxie kommt es zu vermehrter Bildung von ROS und Endprodukten des ischämischen Metabolismus. Bei Reperfusion werden die gebildeten Endprodukte ausgewaschen sowie vermehrt zirkulierendes Nitrit [58] und NO gebildet, die als mitverantwortlich für die protektiven Effekte von RIC angesehen werden [83]. Daraus ergibt sich die Arbeitshypothese, dass die ischämische Konditionierung mittels Blutleere einen höheren Effekt erzielt als die Konditionierung mittels Blutsperre.

Neben der Analyse möglicher mikrozirkulatorischer Unterschiede zwischen „Blutsperrung“ und „Blutleere“ soll in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der direkten und indirekten Ischämie an gesunden Probanden verglichen werden. Wie bereits im Tiermodell gezeigt [50, 97, 98], stellen wir die Hypothese auf, dass RIC auch an der Hand gesunder Probanden bezüglich der kutanen Mikrozirkulation vergleichbare Effekte wie IC hat.

Die vorliegende Studie stellt ferner eine weiterführende Studie mit Langzeit-Messung nach dem Abschluss der RIC-Applikation dar. Bekannt ist, dass die protektiven Wirkungen durch RIC in einer frühen und einer späten Phase nach dem ischämischen Stimulus auftreten [84]. Die vorliegende Studie konzentriert sich auf die unmittelbare frühe Phase von RIC und ist die erste, welche in kontinuierlichen Abständen Messwerte der kutanen Mikrozirkulation beim Menschen für einen Zeitraum von 60 Minuten nach Beendigung des RIC-Protokolls ermittelt. Unsere Hypothese ist, dass Effekte der Konditionierung auch noch 60 Minuten nach Abschluss der Ischämie-Applikation detektiert werden können, wie sie bereits in Tierexperimenten beschrieben wurde [99].

Durch die Wahl der Hand als Messlokalisierung der kutanen Mikrozirkulation können im weiteren Verlauf Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Vorgänge im Falle von replantierten Fingern und Lappenplastiken gezogen und Grundlagen zur Erstellung von Protokollen für die klinische Anwendung erarbeitet werden.

Zusammenfassend werden die Messwerte der ischämischen Konditionierung mittels „Blutleere“ mit den Messwerten der ischämischen Konditionierung mittels „Blutsperrung“ verglichen. Dieser interpersonelle Vergleich erfolgt sowohl für die Handseite der direkten ischämischen Konditionierung (IC) (Abbildung 7 [1.1.]) als auch der indirekten ischämischen Konditionierung (RIC) (Abbildung 7 [1.2.]). Neben dem genannten Gruppenvergleich soll ferner der intrapersonelle Vergleich von IC vs. RIC sowohl für die „Blutleere“ (Abbildung 7 [2.1.]) als auch die „Blutsperrung“ (Abbildung 7 [2.2.]) stattfinden.

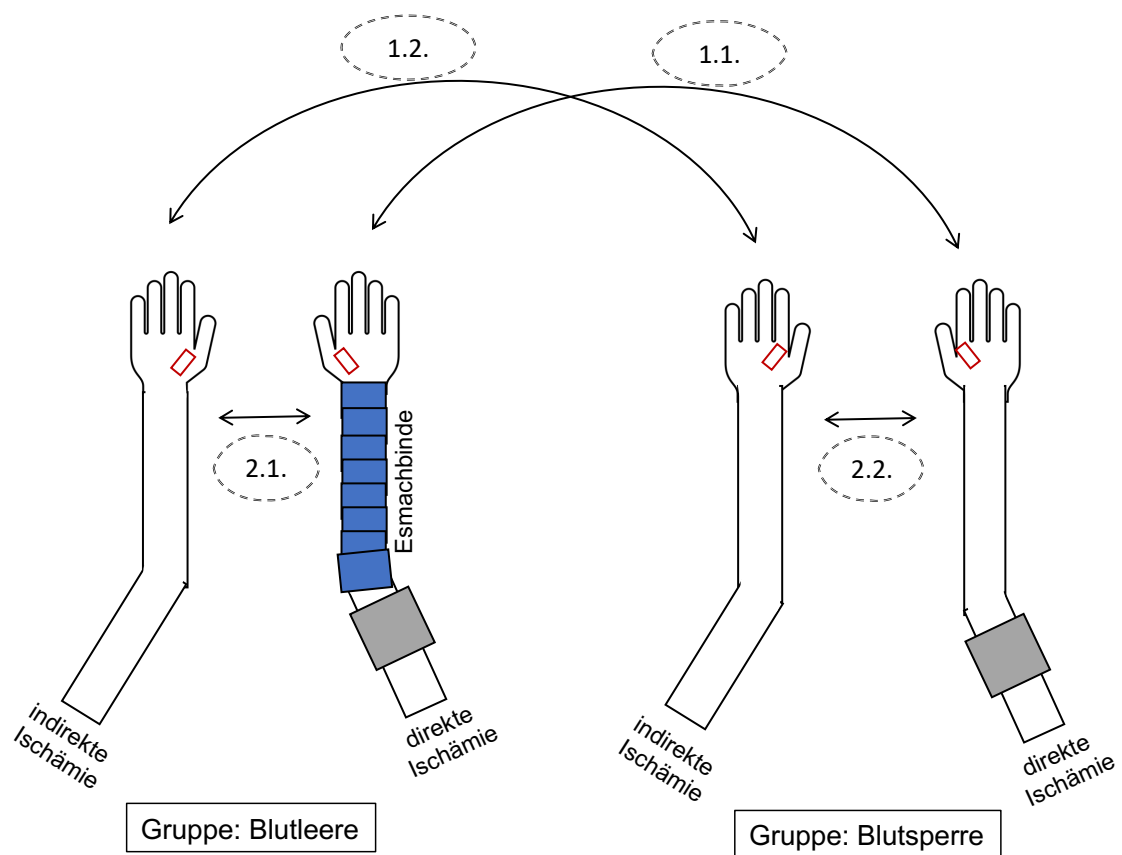


Abbildung 7: Übersicht über die Gruppen- und Seitenvergleiche. In der vorliegenden Arbeit erfolgt der Gruppenvergleich (Blutsperre vs. Blutleere) sowohl für die direkte (1.1.) als auch die indirekte Ischämie (1.2.) sowie der Seitenvergleich (direkte vs. indirekte Ischämie) sowohl für die Blutleere (2.1.) als auch die Blutsperre (2.2.) (eigene Darstellung).

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, klinische Studie, in welcher gesunde Probanden untersucht wurden.

Die Ethikkommission Tübingen prüfte im Vorfeld das Studienprotokoll und bewilligte die Durchfügung der Studie unter der Antragsnummer: 419/2017BO2.

Die Probanden erhielten keine finanzielle Entschädigung. Ferner stellte die Firma ulrich medical (ulrich GmbH & Co.KG) das Blutsperregerät elsa™ für den Zeitraum der Messung kostenfrei zur Verfügung.

2.1 Studienpopulation

Die Untersuchungen erfolgten von Mai bis September 2018 an insgesamt 50 männlichen und weiblichen Probanden, welche sich nach ausführlicher mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung freiwillig zur Studienteilnahme bereit erklärten. Eingeschlossen waren volljährige Studieninteressierte bis zu einem Alter von 65 Jahren, die das Wesen der Studie nachvollziehen konnten und ihre schriftliche Einwilligung zu den im Rahmen der Studie durchgeführten Maßnahmen gaben. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen zur Anlage einer Druckmanschette am Oberarm, stattgefundenen Operationen oder Verletzungen im Bereich des Armes und der Hand, die nachhaltig die Mikrozirkulation beeinträchtigen oder zu Narbenbildung im Bereich der Messstelle führten sowie systemische Erkrankungen, welche die Durchblutung beeinflussen. Als Abbruchkriterium wurden starke Missempfindungen sowie Schmerzen während der Messung festgelegt.

2.2 Messapparatur und Hilfsmittel

2.2.1 O2C-Gerät

Die hämodynamische Messung der kutanen Mikrozirkulation erfolgte mit dem O2C-Gerät (© Oxygen to see, LEA Medizintechnik, Giessen, CE-zertifiziert, Typ LW1212, Seriennummer 182-327-11; Abbildung 8). Das O2C-Gerät ist ein optisches Diagnosegerät und bedient sich einer nicht invasiven Messmethode, welche mittels den physikalischen Prinzipien der Weißlicht-Spektroskopie und des Laser-Doppler-Verfahrens orts- und zeitgleich die folgenden Werte der Mikrozirkulation erfassen kann:

- relative Hämoglobinmenge (rHb) [arbitrary units, AU]
- Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (SO₂) [%]
- relativer Blutfluss (BF) [arbitrary units, AU]
- Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) [arbitrary units, AU]

Diese 4 Parameter erhoben wir gleichzeitig in zwei verschiedenen Messtiefen: in einer Messtiefe von 2 mm („superficial“) und 8 mm („deep“).

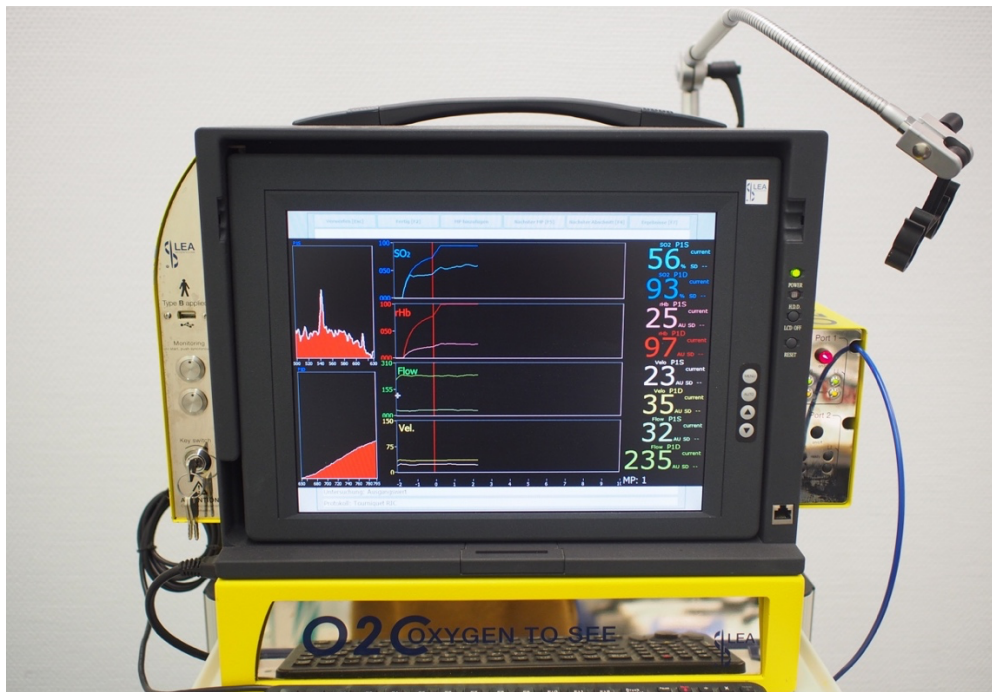


Abbildung 8: O2C-Gerät. Abgebildet ist die Benutzeroberfläche während einer Messung. Von oben nach unten werden die Werte SO₂, rHb, Flow (BF) und Velocity jeweils in den beiden Messtiefen superficial und deep in Echtzeit dargestellt.

Im Folgenden soll zunächst genauer auf die ermittelten Messwerte und anschließend auf das zugrundeliegende Messprinzip des O2C-Gerätes eingegangen werden (vgl. <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm>).

2.2.1.1 Messwerte des O2C-Gerätes

Relative Hämoglobinmenge (rHb) [arbitrary units, AU]

Die relative Hämoglobinmenge ist die Menge an Hämoglobin, welche sich in den gesamten Mikrogefäßen des gemessenen Gewebeabschnittes befindet und gibt Auskunft über den Füllzustand sowie die Dichte dieser Mikrogefäße. Da sich in der Mikrozirkulation etwa 75 Volumenprozent des Hämoglobins auf der venösen Seite befinden, ist der gemessene (venös-arterielle) Mischwert ein Maß für die Füllung der Venolen. Er kann gegebenenfalls einen venösen Stau anzeigen [100].

Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (SO₂) [%]

Entsprechend der genannten Volumenverteilung gibt die gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins folglich die Sauerstoffbeladung im venösen Ende der Kapillaren an, nachdem die Erythrozyten das Kapillarbett passiert haben. Damit ist sie ein guter Indikator für die Hypoxie (Sauerstoffmangel) im Gewebe. Solange eine Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von über 10 % gemessen wird, ist das Gewebe nicht hypoxisch. Betragen die Werte unter 10 % ist das Gewebe kritisch unterversorgt und nekrotisiert nach einer anfänglichen Toleranzphase [100, 101].

Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) [arbitrary units, AU]

Die Blutflussgeschwindigkeit alleine liefert lediglich eine Information darüber, wie schnell das Blut in der Mikrozirkulation fließt, gibt aber keinerlei Information über die dabei transportierte Blutmenge und ist dementsprechend ein klinisch wenig interessanter Parameter der Mikrozirkulation. In dieser Studie wird daher nicht weiter auf die Blutflussgeschwindigkeit eingegangen [101].

Blutfluss (BF) [arbitrary units, AU]

Durch Multiplikation der Blutflussgeschwindigkeit mit der Anzahl der Erythrozyten einer bestimmten Geschwindigkeit und Summation über alle auftretenden Erythrozytengeschwindigkeiten, ergibt sich der relative Blutfluss. Dieser ist ein Maß dafür, wie viele Erythrozyten sich mit welcher Geschwindigkeit bewegen und gibt Auskunft über das Blutangebot im untersuchten Gewebeabschnitt. Ein übermäßiges Blutangebot wird als Hyperämie und ein verringertes Blutangebot als Ischämie bezeichnet [100, 101].

2.2.1.2 Messprinzip

Das O2C-Gerät ist ein optisches Diagnosegerät und bedient sich einer nicht-invasiven Messmethode. Das Messprinzip des O2C-Gerätes beruht auf der zeit- und ortsgleichen Aussendung, Detektion und Analyse von Weißlicht und Laserlicht. Als Weißlicht wird Licht aller Wellenlängen mit jeweils gleicher Intensität bezeichnet (beim O2C-Gerät zwischen 450 und 1000 nm Wellenlänge). Dementgegen besitzt Laserlicht ein eingeschränktes Spektrum an Wellenlängen mit einem Intensitätsmaximum (beim O2C-Gerät bei 820 nm Wellenlänge) [101].

Von der Messsonde wird das Weiß- sowie das Laserlicht zeitgleich in das Gewebe gesendet und dort diffus gestreut. Ein Teil der entsendeten Lichtstrahlen treffen daraufhin erneut auf die Messsonde und können von dieser über Glasfaserkabel an das O2C-Gerät übermittelt und anschließend analysiert werden [100].

Weißlicht-Spektroskopie

Die Weißlicht-Spektroskopie dient sowohl zur Ermittlung der relativen Hämoglobinmenge als auch der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Das entsendete Weißlicht wird durch das Hämoglobin in seiner Intensität sowie Farbe verändert. Zur Berechnung der relativen Hämoglobinmenge wird die Rate der Lichtabschwächung (Absorptionsrate) des Weißlichts vom O2C-Gerät analysiert. Wird viel Weißlicht im Gewebe absorbiert, ist die Intensität des anschließend wieder detektierten Lichtanteiles geschwächt. Da im Gewebe Hämoglobin der stärkste Lichtabsorber ist, spricht eine hohe Intensitätsabschwächung für eine

hohe Konzentration an Hämoglobin im gemessenen Gewebeabschnitt [102]. Neben der Absorptionsrate des Weißlichts wird die detektierte Lichtfarbe des Gewebes analysiert. Abhängig von der Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff weist Blut und damit das zu untersuchende Gewebe unterschiedliche Farben auf. Sauerstoffbeladenes (oxygeniertes) Hämoglobin verleiht dem Blut eine hellrote, sauerstoffarmes (desoxygeniertes) Hämoglobin eine blau-violette Farbe [101]. Abhängig von diesem Farbunterschied werden die Wellenlängen des entsendeten Weißlichts im Gewebe verändert. Bei Detektion tragen sie anschließend die Information über die Farbe und damit einhergehend die Information über den Sauerstoffgehalt im Gewebe. Die Wellenlängen werden vom O2C-Gerät mit den Referenzwerten des Hämoglobins aus der Literatur verglichen, womit eine Berechnung der absoluten Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff ermöglicht wird [100].

Laser-Doppler-Verfahren

Durch das Laser-Doppler-Verfahren werden die Blutflussgeschwindigkeit und der Blutfluss ermittelt. Das zugrundeliegende Prinzip ist der Doppler-Effekt, nach welchem es zu Frequenzverschiebungen von Wellensignalen kommt, wenn sich Schallquelle und -empfänger relativ zueinander bewegen. Bewegen sich Quelle und Empfänger aufeinander zu, steigt die Frequenz des Signals, entfernen sie sich voneinander, sinkt sie. Trifft nun das in das Gewebe entsendete Laserlicht auf sich bewegende Erythrozyten, so wird die Frequenz der Lichtwellen entsprechend der Bewegung der Erythrozyten verschoben. Nach Detektion der Lichtwellen, berechnet das O2C-Gerät aus der Frequenzverschiebung die Geschwindigkeit der bewegten Erythrozyten, welche als Blutflussgeschwindigkeit bezeichnet wird. Da nicht alle Laserlichtwellen auch tatsächlich auf einen Erythrozyten treffen, werden auch jene Lichtwellen detektiert, die keinen Kontakt zu Erythrozyten hatten und damit nicht frequenzverschoben sind. Das O2C-Gerät nutzt dies und setzt die nicht frequenzverschobenen Laserlichtwellen mit den verschobenen ins Verhältnis. Daraus lässt sich auf die Anzahl der Erythrozyten rückschließen und letztlich der Blutfluss berechnen [100].

In der folgenden Abbildung (Abbildung 9) ist das Messverfahren schematisch dargestellt.

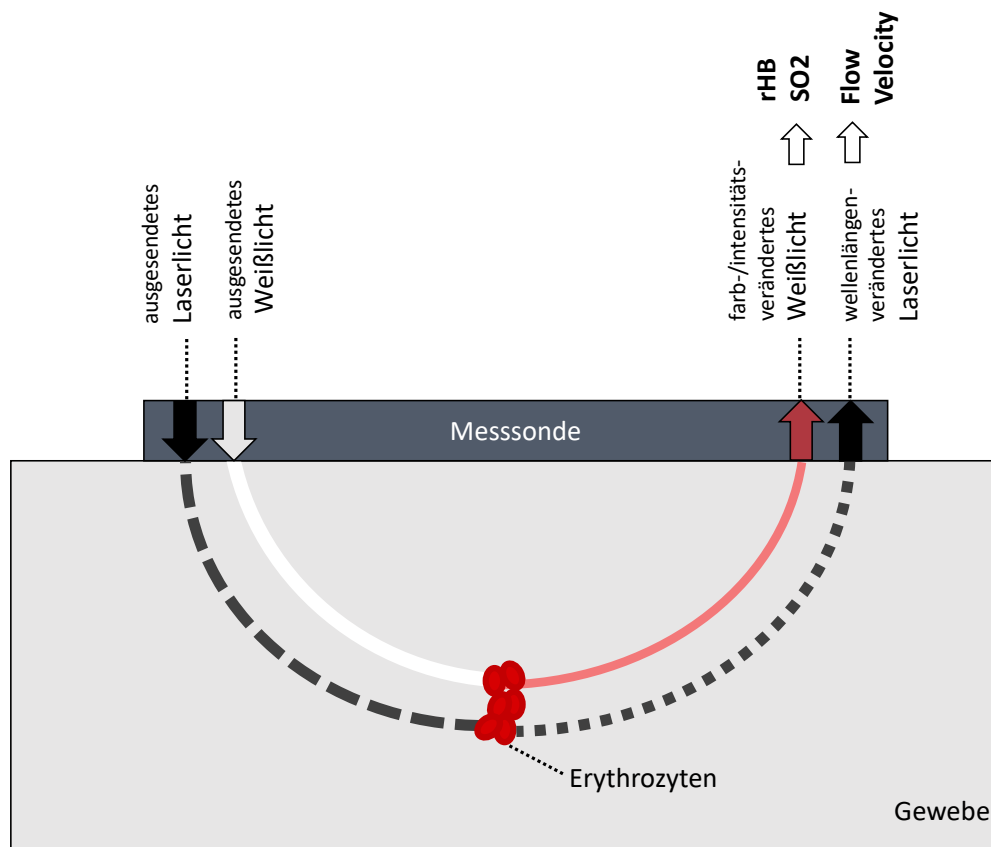


Abbildung 9: O2C-Messtechnik. Vereinfachte Darstellung von Weißlichtspektroskopie und Laser-Dopplerverfahren (in Anlehnung an [100]).

Die Dauer einer Messung beträgt im verwendeten Protokoll 12 Sekunden. Nach einer Umgebunglichtaufnahme zum Weißabgleich ermittelt das O2C-Gerät die Messwerte kontinuierlich über 10 Sekunden und speichert den gemittelten Wert am Ende des Messvorgangs.

In der vorliegenden Studie wurde die Messsonde LF-1 (Abbildung 10) verwendet. Es handelt sich dabei um eine 12 mm breite, 5,5 mm hohe und 44,5 mm lange Flachsonde, welche zur Messung ohne Druck auf die Haut aufgelegt bzw. mittels doppelseitigem Klebeband aufgeklebt wird [101]. Sie besteht aus Glasfasern, die Licht in das Gewebe und zurück zur Messeinheit leiten können.

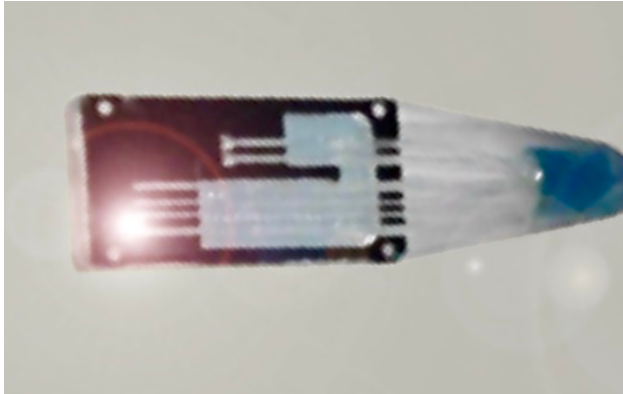


Abbildung 10: Flachsonde LF-1, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen.

2.2.2 Blutsperregerät

Zur Applikation des RIC-Protokolls kam das Blutsperregerät elsa™ der Firma ulrich medical (ulrich GmbH & Co.KG; CE-zertifiziert, Seriennummer: E12001040) zum Einsatz (Abbildung 11). Das Blutsperregerät bietet die Möglichkeit einen konstanten Druck über eine an das Gerät angeschlossene Oberarmdruckmanschette aufzubauen und diesen Druck sicher zu halten. Im Falle einer Abweichung des voreingestellten Manschettenzieldrucks von 250 mmHg wird die Abweichung vom Gerät detektiert und der Manschettendruck automatisch über den integrierten Kompressor angepasst. Der Manschettendruck kann jederzeit einfach per Knopfdruck abgelassen und wieder aufgebaut werden. Neben dem Zieldruck kann die Zielzeit für die gewünschte Dauer der Aufrechterhaltung des Manschettendrucks voreingestellt werden. Nach Ablauf der voreingestellten Zielzeit ertönt ein Signalton.



Abbildung 11: Blutsperregerät elsa™ der Firma ulrich medical.

2.3 Methoden

Die Messung der Probanden erfolgte in jeweils einer von zwei Gruppen, wobei die Zuteilung der Probanden auf die beiden Gruppen zufällig erfolgte. Durchgeführt wurden die Messungen von einer geschulten Medizinstudentin (CR) der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Supervision durch die Studienärztin (AW).

2.3.1 Randomisierungsprozess

Die Zuordnung der Probanden in die beiden Studiengruppen erfolgte zufällig im Sinne einer Blockrandomisierung mit ausgeglichener Probandenanzahl pro Gruppe. Eine der beiden Untersuchungsgruppen erhielt die RIC-Konditionierung durch Anlage einer Blutleere, die andere Untersuchungsgruppe durch eine Blutsperrre. Der Randomisierungsprozess erfolgte mit Hilfe der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft Excel 2019, Version 16.28) über das Generieren von Zufallszahlen und das anschließende Sortieren der Untersuchungsgruppen nach der Größe der zufällig generierten Zahlen.

2.3.2 Studienablauf und -durchführung

Zur Vermeidung systematischer Fehler, legten wir den Studienablauf vor Beginn der Studie fest und behielten diesen über deren gesamten Verlauf bei. Die Erhebung der Daten erfolgte immer durch dieselbe Person (CR), welche vor Beginn der Studie eine ausführliche Unterweisung über die Messabläufe erhielt. Zur Durchführung der Messungen standen immer dieselben Räumlichkeiten in der BG Unfallklinik Tübingen zur Verfügung. Diese ermöglichten standardisierte Bedingungen, den Schutz der Messsonde des O2C-Gerätes vor direkter Lichtexposition und eine konstante Raumtemperatur.

2.3.2.1 Vorbereitungen

Zu Beginn erfolgte ein Aufklärungsgespräch über den Hintergrund und den Ablauf der Studie. Nach der Zustimmung zur Teilnahme wurde ein Untersuchungstermin vereinbart. Die Probanden sollten am Studientag

mindestens 12 Stunden vor Beginn der Messungen auf Koffein, Kakao und andere durchblutungsverändernd wirkende Nahrungsmittel sowie Nikotinkonsum verzichten.

Am Studientag wurden zunächst mögliche Kontraindikationen zur Durchführung der Studie erneut überprüft und der Proband mündlich und schriftlich aufgeklärt. Anschließend nahm der Proband die Untersuchungsposition ein. Diese war auf einer Untersuchungsliège auf dem Rücken liegend mit angestellten Beinen.

Nachdem die Untersuchungsposition eingenommen war, erfolgte die Anlage der Druckmanschette des Blutsperrgerätes am rechten Oberarm sowie das Anzeichnen der Messpunkte am radialen Handrücken zwischen erstem und zweitem Mittelhandknochen (Spatium interosseum metacarpi I) der rechten und linken Hand. Um die Mikrozirkulation über der Messstelle nicht zu beeinflussen, muss die Messsonde des O2C-Geräts ohne Druck, aber dennoch sicher auf der Haut platziert werden. Hierzu verwendeten wir ein durchsichtiges doppelseitiges Klebeband (double-sided transparent adhesive tape der Firma LEA), welches über die beiden Messflächen geklebt wurde (Abbildung 12). Dieses fixiert die Messsonde und minimiert dadurch Bewegungsartefakte, ohne Druck auf die Haut auszuüben (Abbildung 13). Zuletzt wurde der Sensor eines handelsüblichen Pulsoxymetriegeräts an einer Zehe des Probanden angebracht. Die Anlage des Pulsoxymetriegeräts erfolgte an der Zehe, um Artefakte hinsichtlich der Mikrozirkulationsmessungen an der Hand zu vermeiden.

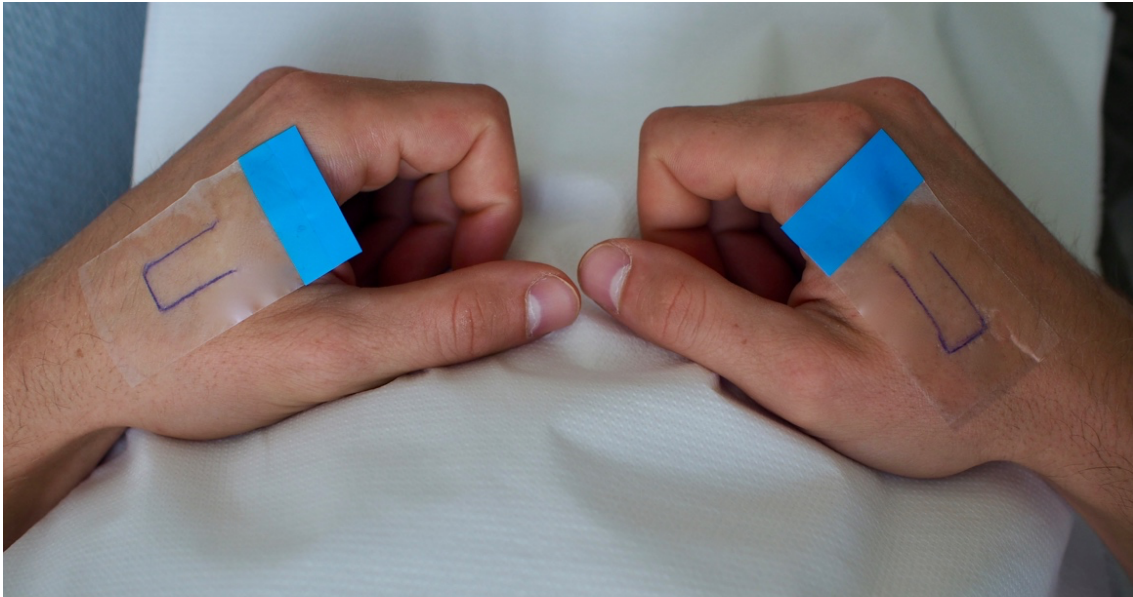


Abbildung 12: Messpositionen an der rechten sowie linken Hand.

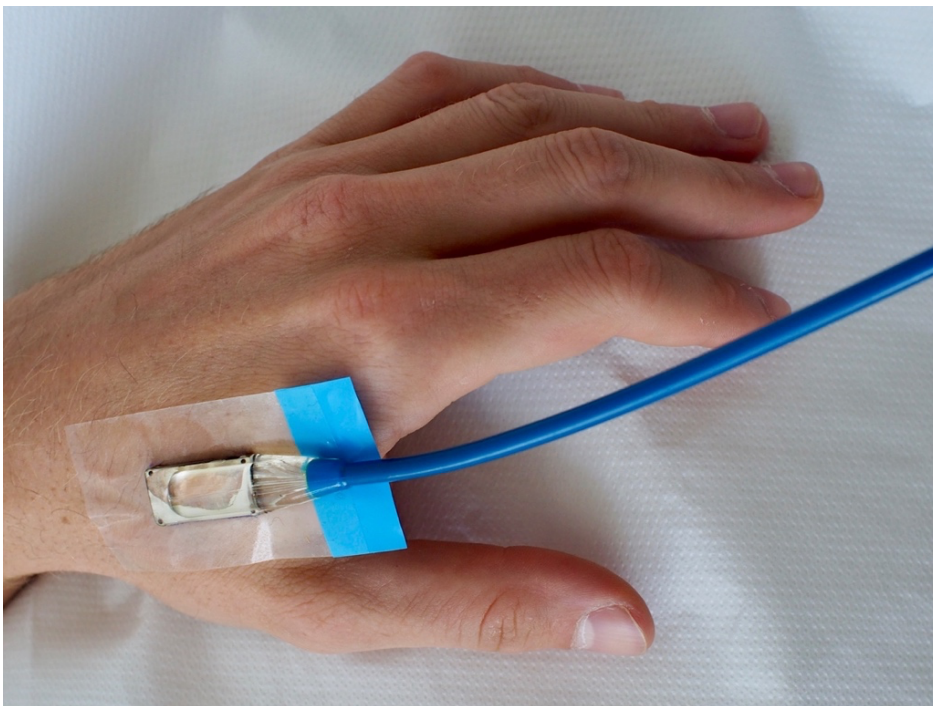


Abbildung 13: Positionierung der Messsonde des O2C-Geräts.

2.3.2.2 Messablauf

Gegenwärtig findet sich zur Art und Dauer der RIC-Applikation noch kein einheitliches Protokoll. In der Literatur werden i. d. R. 3 bis 4 Zyklen von jeweils 5 bis

10 Minuten Ischämie und Reperfusion beschrieben [82, 87]. Für die kutane Mikrozirkulation beim Menschen berichten Kolbenschlag et al., dass 10 Minuten Ischämie zu einer höheren Steigerung der Mikrozirkulation führt, als kürzere Intervalle [95]. Daher entschieden wir uns in der vorliegenden Studie 3 Ischämie- und Reperfusionszyklen zu je 10 Minuten anzuwenden. An die letzte Ischämiephase schloss sich eine 60-minütige Reperfusionsphase zur Weiterbeobachtung an. Einen Überblick über das RIC-Protokoll gibt die Abbildung 14.

Bevor die Konditionierung der Probanden nach dem RIC-Protokoll begann, wurden die Ausgangswerte der rechten sowie der linken Hand nach einer 15-minütigen Ruhephase detektiert. Anschließend erfolgte über die Randomisierungsliste die Entschlüsselung der Gruppenzuteilung des Probanden. Während der Ischämiephase wurde bei allen Probanden der rechte Arm gestaut. Die beiden in dieser Studie miteinander verglichenen Gruppen unterschieden sich dabei in der Art der Ischämie. In der Gruppe der „Blutsperre“ erfolgt in der Ischämiephase die alleinige Stauung des rechten Oberarms durch die Druckmanschette mit einem Manschettendruck von 250 mmHg. In der Gruppe der „Blutleere“ wird zusätzlich zur Blutsperre der rechte Unterarm blutleer ausgewickelt. Das Auswickeln des Unterarmes erfolgte vor dem Schließen der Blutsperre vom Handgelenk bis zum Ellenbogen mit Hilfe einer elastischen Gummibinde nach Esmarch.

Neben der Ausgangsmessung wurden die Messwerte der rechten sowie der linken Hand direkt zu Beginn und direkt am Ende einer jeden Ischämie- und Reperfusionsphase (M1 – M10, Abbildung 14, Tabelle 1) sowie im 10-minütigen Abstand für 60 Minuten nach der letzten Ischämiephase mittels O2C-Gerät erhoben (M11 – M17, Abbildung 14, Tabelle 1). Wir maßen zu jedem Messzeitpunkt zunächst die rechte Hand und im direkten Anschluss die linke Hand. Neben den mikrozirkulatorischen Werten lasen wir zu jedem Messzeitpunkt den Puls sowie die systemische Sauerstoffsättigung des Probanden über das an der Zehe angebrachte Pulsoxymetriegerät ab. Um mögliche Einflüsse einer regelmäßigen Blutdruckmessung auf die ischämische Konditionierung zu umgehen, wurde darauf verzichtet.

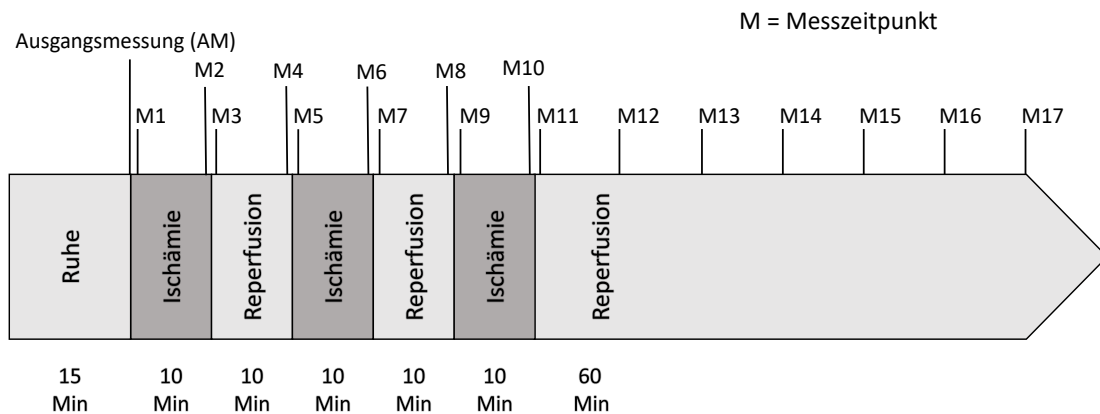


Abbildung 14: Ablauf des RIC-Protokolls.

Tabelle 1: Übersicht der Messzeitpunkte.

Ausgangsmessung:	nach 15-minütiger Ruhephase, in Minute 0
1. Messung (M1):	Beginn der ersten Ischämiephase, in Minute 1
2. Messung (M2):	Ende der ersten Ischämiephase, in Minute 10
3. Messung (M3):	Beginn der ersten Reperfusionsphase, in Minute 11
4. Messung (M4):	Ende der ersten Reperfusionsphase, in Minute 20
5. Messung (M5):	Beginn der zweiten Ischämiephase, in Minute 21
6. Messung (M6):	Ende der zweiten Ischämiephase, in Minute 30
7. Messung (M7):	Beginn der zweiten Reperfusionsphase, in Minute 31
8. Messung (M8):	Ende der zweiten Reperfusionsphase, in Minute 40
9. Messung (M9):	Beginn der dritten Ischämiephase, in Minute 41
10. Messung (M10):	Ende der dritten Ischämiephase, in Minute 50
11. Messung (M11):	Anfang der dritten Reperfusionsphase, in Minute 51
12. Messung (M12):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 60
13. Messung (M13):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 70
14. Messung (M14):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 80
15. Messung (M15):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 90
16. Messung (M16):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 100
17. Messung (M17):	dritte Reperfusionsphase, in Minute 110

2.3.3 Datenauswertung

Über einheitliche Datenblätter wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie Vorerkrankungen und Nikotinabusus der Probanden erfasst. Die vom O2C-Gerät elektronisch erfassten Messwerte und die nicht elektronischen erfassten Daten der Datenblätter wurden zur weiteren Datenverarbeitung in die Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft Excel 2019, Version 16.28) und in die Statistiksoftware SPSS (IBM Corp. Released 2016, Version 24.0.) übertragen.

Alle relevanten Ergebnisse und Daten sind in Tabellen sowie zusätzlich graphisch aufbereitet in Form von Verlaufskurven im Ergebnisteil dargestellt. Im Anhang sind alle relativen Daten in Tabellen mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für beide Gruppen beigefügt. Alle Auswertungen erfolgten mit SPSS. In allen Fällen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant angesehen. Die graphische Darstellung erfolgte mit Excel.

Um multiples Testen und damit das Risiko des Fehlers 1. Art (falsch signifikante Unterschiede) zu minimieren, erfolgte nicht der Vergleich aller Messzeitpunkte. Für die Mikrozirkulation wurden lediglich die Ausgangsmessung, die Messwerte bei Minute 20 und Minute 40 sowie die Messwerte von Minute 60 bis einschließlich Minute 110 (Ende der Messungen) ausgewertet.

Zur Auswertung der deskriptiven Statistik erfolgte zunächst die Prüfung der Daten auf Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Testes. Da alle deskriptiven Daten eine Normalverteilung zeigten, erfolgte die Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mittels zweiseitig ungepaarten T-Tests. Technisch bedingt ist die absolute Quantifizierung der kutanen Mikrozirkulation aufgrund der Datenausgabe der Messwerte BF, rHb und Velocity in der Einheit „arbitrary units“ (AU) nur eingeschränkt möglich. Um Messwerte vergleichen zu können, wurde bei jedem Probanden die relative Änderung im Verhältnis zur Ausgangsmessung bestimmt. Der Ausgangswert entspricht dabei $1 = 100\%$. Somit können relative prozentuale Veränderungen im Verlauf dargestellt werden.

Zur Klärung der Fragestellung, ob es einen signifikanten Unterschied der Mikrozirkulationsveränderung über die Zeit gibt (intrapersoneller Vergleich), wurde für beide Gruppen eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Da die ANOVA

mit Messwiederholung robust gegenüber der Verletzung der Normalverteilung ist [103], wurde diese unabhängig von dem Vorliegen einer solchen angewendet. Die Unterschiede der Mikrozirkulationsveränderungen zur Ausgangsmessung wurden anschließend mit dem LSD-(least significant difference)-Test berechnet. Ferner wurden die relativen Messwerte der Gruppe „Blutleere“ und „Blutsperre“ zu korrespondierenden Zeiten mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU) verglichen (interpersoneller Vergleich). Zur Prüfung der Verteilung der beiden Gruppen diente der Kolmogorov-Smirnov-Test.

Der Seitenvergleich von direkter und indirekter Ischämie erfolgte durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WSR) zu allen Messzeitpunkten nach Ende des RIC-Protokolls (M11-M17). Auch er ist ein nicht-parametrischer Test für verbundene Stichproben. Die Daten sind ebenfalls mit ihren Medianen angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 50 gesunde Probanden teil, welche zufällig einer der beiden Untersuchungsgruppen zugeteilt wurden. Alle Probanden tolerierten die durchgeführten Maßnahmen ohne Komplikationen. Es kam zu keinen Abbrüchen durch die Probanden. Die in die Studie eingeschlossenen Probanden (Tabelle 2) waren zwischen 19 und 35 Jahre alt. Für das Alter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen („Blutleere“: $25,64 \pm 2,71$ J, „Blutsperrre“: $26,24 \pm 3,65$ J, $p = 0,513$). Insgesamt wurden 26 Männer und 24 Frauen untersucht. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug in beiden Gruppen 13 zu 12. Der BMI aller Probanden lag zwischen $19,07 \text{ kg/m}^2$ und $31,31 \text{ kg/m}^2$. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen („Blutleere“: $23,12 \pm 2,79 \text{ kg/m}^2$, „Blutsperrre“: $21,92 \pm 1,93 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,085$). Unter den Probanden gaben 10 % an aktive Raucher zu sein, jedoch zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Raucher („Blutleere“: 3 Raucher, „Blutsperrre“: 2 Raucher, $p = 0,646$).

Tabelle 2: Deskriptive Stammdaten der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD von Alter [J], Geschlecht [m/w], Größe [m], Gewicht [kg], BMI [kg/m²] und Anzahl Raucher mit jeweiligem Vergleich der beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperrre“ mittels zweiseitig ungepaartem T-Test.

	Gesamt	Blutleere	Blutsperrre	p-Werte Blutleere vs. Blutsperrre
Alter [J]	25,94 \pm 3,20	25,64 \pm 2,71	26,24 \pm 3,65	0,513
Geschlecht [m/w]	26/24	13/12	13/12	> 0,999
Größe [m]	175,08 \pm 9,15	175,08 \pm 8,07	175,08 \pm 10,28	> 0,999
Gewicht [kg]	69,62 \pm 10,80	71,32 \pm 12,85	67,20 \pm 8,01	0,180
BMI [kg/m²]	22,52 \pm 2,45	23,12 \pm 2,79	21,92 \pm 1,93	0,085
Raucher	5 (10 %)	3 (12 %)	2 (8 %)	0,646

3.1.2 Kreislaufparameter

Herzfrequenz (HF)

Der graphische Verlauf der HF beider Gruppen zeigte sich über die Messzeitpunkte konstant (Abbildung 15). Die mittlere HF der Probanden aus der „Blutsperre“-Gruppe lag dabei über der Herzfrequenz der Probanden der „Blutleere“-Gruppe. Gemittelt über alle Messzeitpunkte betrug sie für die „Blutsperre“ 63,21 Schläge pro Minute (bpm) (Minimum 62,04 bpm; Maximum 64,76 bpm) und für die „Blutleere“ 61,53 bpm (Minimum 59,88 bpm; Maximum: 63,24 bpm). Zwischen den Gruppen gab es zu den ausgewerteten Zeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p > 0,215$, Abbildung 3).

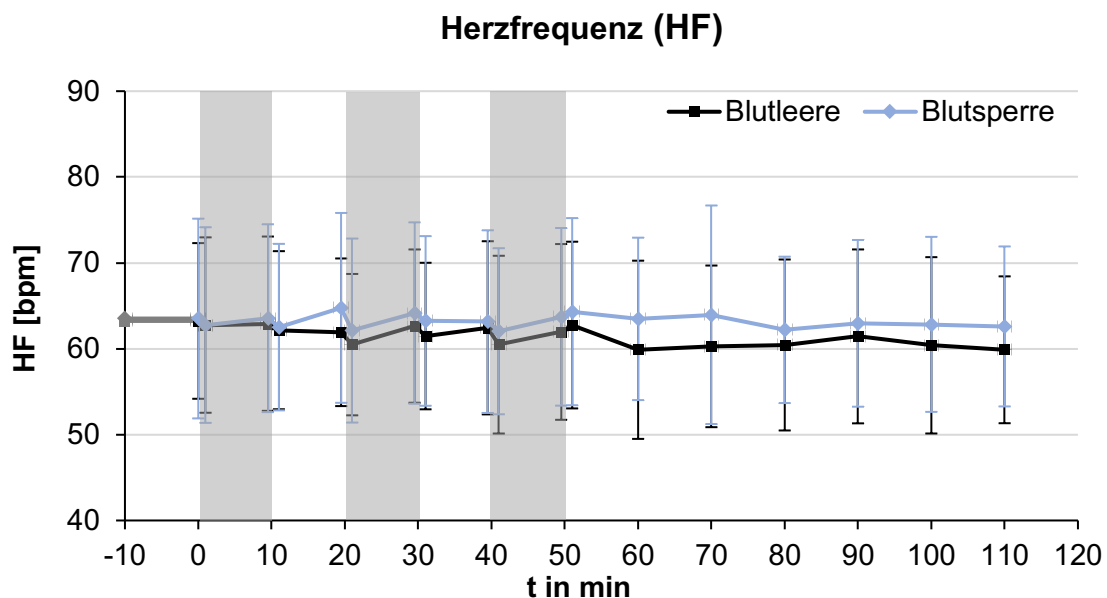


Abbildung 15: Änderung der Herzfrequenz (HF, [bpm]) im Verlauf der Messung. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen.

Tabelle 3: Änderung der Herzfrequenz (HF, [bpm]). Änderung bei Ausgangsmessung (AM), nach 20 min, nach 40 min, nach 60 min und nach 110 min in Mittelwert \pm SD, mit Vergleich der beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ mittels zweiseitig ungepaartem T-Test.

HF [bpm]	Gesamt	Blutleere	Blutsperre	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
AM:	63,38 \pm 10,53	63,24 \pm 9,25	63,52 \pm 11,87	0,926
nach 20:	63,34 \pm 10,11	61,92 \pm 8,78	64,76 \pm 11,26	0,326
nach 40:	62,80 \pm 10,48	62,44 \pm 10,30	63,16 \pm 10,86	0,811
nach 60:	61,68 \pm 10,19	59,88 \pm 10,60	63,48 \pm 9,65	0,215
nach 110:	61,24 \pm 9,13	59,88 \pm 8,73	62,60 \pm 9,51	0,297

Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂)

Auch die mittlere SpO₂ der Probanden zeigt sich für beide Gruppen konstant (Abbildung 16). Die mittlere SpO₂ der Probanden der „Blutleere“ betrug über alle Zeiten hinweg minimal 98,12 % und maximal 98,92 %, bei einem Mittel von 98,47 %. In der Gruppe der „Blutsperre“ betrug sie, bei einem Mittel von 98,92 %, minimal 98,60 % und maximal 99,24 %. Zwischen den Gruppen gab es zu den Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,226$, Abbildung 4).

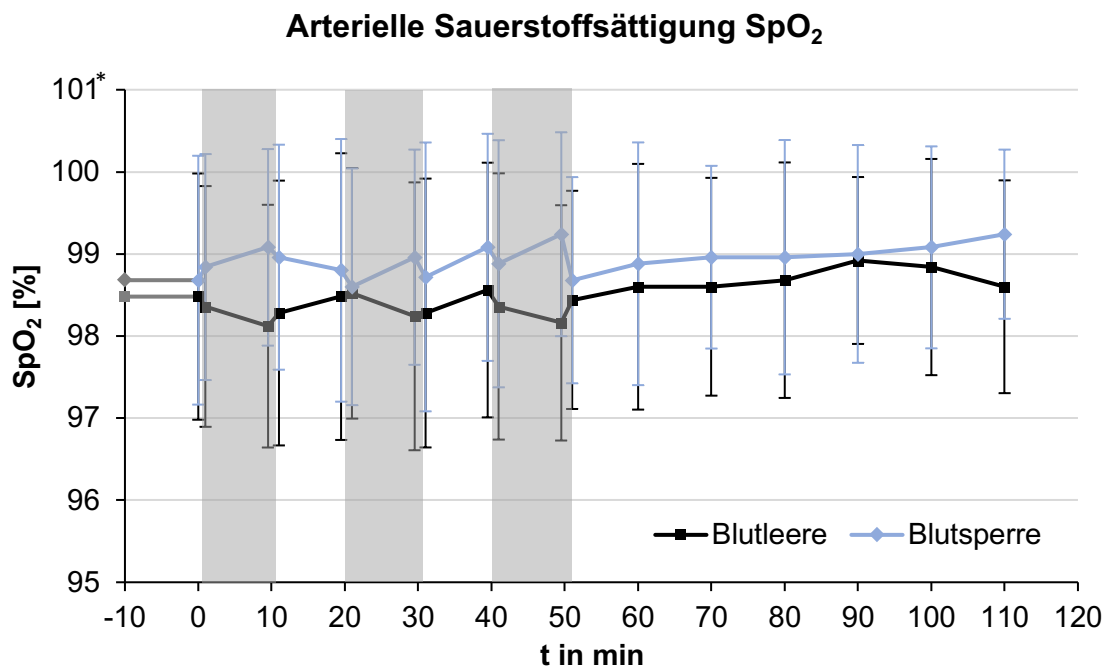


Abbildung 16: Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂) [%] im Verlauf der Messung. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; *Wert zur Darstellung der SD (maximale SpO₂ beträgt 100%).

Tabelle 4: Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂) [%]. Änderung bei Ausgangsmessung (AM), nach 20 min, nach 40 min, nach 60 min und nach 110 min in Mittelwert ± SD, mit Vergleich der beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ mittels zweiseitig ungepaartem T-Test.

SpO₂ [%]	Gesamt	Blutleere	Blutsperre	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
AM:	98,58 ± 1,52	98,48 ± 1,53	98,68 ± 1,55	0,648
nach 20:	98,64 ± 1,70	98,48 ± 1,78	98,80 ± 1,63	0,511
nach 40:	98,82 ± 1,51	98,56 ± 1,58	99,08 ± 1,41	0,226
nach 60:	98,74 ± 1,51	98,60 ± 1,53	98,88 ± 1,51	0,517
nach 110:	98,92 ± 1,22	98,60 ± 1,32	99,24 ± 1,065	0,064

3.2 Mikrozirkulation

3.2.1 Direkte Ischämie

3.2.1.1 Blutfluss (BF)

Auf der Seite der direkten Ischämie (rechte Hand) ist während den Ischämie-Intervallen naturgemäß kein BF zu verzeichnen. Mit Beginn der jeweiligen Reperfusionen steigt der relative BF in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert um rund 350 - 500 % deutlich an und nimmt im anschließenden zeitlichen Verlauf wieder ab. In der letzten Reperfusionenphase, nach Ende des RIC-Protokolls, ist in beiden Gruppen eine Abnahme der BF-Steigerung zu verzeichnen. Ab Minute 90 (M15) stellt sich bei der „Blutleere“ ein Plateau mit einer BF-Steigerung um rund 100 % zur Ausgangsmessung ein, während der BF bei der „Blutsperr“ nochmals auf rund 140 % ansteigt. In den Reperfusionenphasen sinkt der BF zu keinem Zeitpunkt unter den Ausgangswert. Vgl. Abbildung 17.

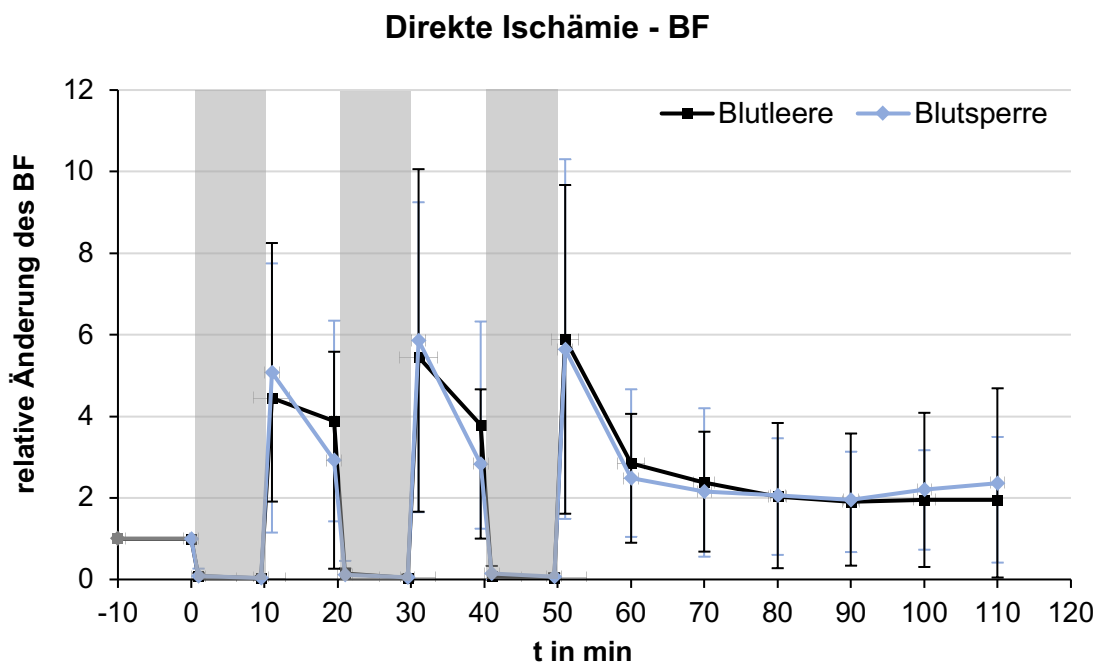


Abbildung 17: Vergleich der relativen BF-Veränderungen im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung des Blutflusses einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(2,57; 61,75) = 17,65$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,42$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Änderungen des relativen Blutflusses gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

	Direkte Ischämie – BF – Blutleere			
Zeit	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	3,69 \pm 2,46	+ 268,2 %	(1,67; 3,70)	< 0,001
40 min (M8)	3,64 \pm 2,54	+ 263,9 %	(1,59; 3,69)	< 0,001
60 min (M12)	2,78 \pm 1,81	+ 177,4 %	(1,03; 2,52)	< 0,001
70 min (M13)	2,38 \pm 1,82	+ 137,5 %	(0,62; 2,13)	0,001
80 min (M14)	2,06 \pm 1,43	+ 105,3 %	(0,46; 1,65)	0,001
90 min (M15)	1,96 \pm 1,23	+ 95,2 %	(0,44; 1,46)	0,001
100 min (M16)	2,01 \pm 1,22	+ 101,0 %	(0,51; 1,51)	< 0,001
110 min (M17)	2,03 \pm 1,54	+ 102,9 %	(0,39; 1,67)	0,003

Blutsperre

In der Gruppe der „Blutsperre“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung des Blutflusses einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(2,26; 54,23) = 6,96$, $p = 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,225$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 6).

Tabelle 6: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Direkte Ischämie – BF – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	2,92 \pm 2,66	+ 191,9 %	(0,82; 3,02)	0,001
40 min (M8)	2,83 \pm 1,83	+ 182,8 %	(1,07; 2,59)	< 0,001
60 min (M12)	2,48 \pm 1,58	+ 147,6 %	(0,82; 2,13)	< 0,001
70 min (M13)	2,15 \pm 1,47	+ 114,9 %	(0,54; 1,76)	0,001
80 min (M14)	2,06 \pm 1,78	+ 105,3 %	(0,32; 1,79)	0,007
90 min (M15)	1,96 \pm 1,62	+ 95,5 %	(0,28; 1,63)	0,007
100 min (M16)	2,20 \pm 1,89	+ 119,2 %	(0,41; 1,97)	0,004
110 min (M17)	2,37 \pm 2,32	+ 136,3 %	(0,41; 2,32)	0,007

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 7). Der zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogene Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperrre“ bezüglich des Blutflusses an der rechten Hand lediglich nach 20 Minuten (Messung 4) einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppenvergleich des Blutflusses für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperrre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	BF - Vergleich Blutleere vs. Blutsperrre				
	Median Blutleere	Median Blutsperrre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperrre
0 min (AM)	1	1	-	-	-
20 min (M4)	3,18	1,87	206,00	- 2,07	0,039
40 min (M8)	2,86	2,38	242,00	- 1,37	0,171
60 min (M12)	2,23	1,88	276,00	- 0,71	0,479
70 min (M13)	1,59	1,50	289,50	- 0,45	0,655
80 min (M14)	1,71	1,44	299,50	- 0,25	0,801
90 min (M15)	1,69	1,62	286,50	- 0,50	0,614
100 min (M16)	1,80	1,59	289,00	- 0,46	0,648
110 min (M17)	1,49	1,43	311,00	- 0,03	0,977

3.2.1.2 Gewebesauerstoffsättigung (SO₂)

Wie bereits beim BF zeigt sich für die SO₂ bei direkter Ischämie eine deutliche Abnahme der SO₂-Werte während der Ischämie-Intervalle sowie ein erneuter Anstieg mit Beginn der Reperfusion. Im Vergleich zum Ausgangswert vor Ischämie nimmt die SO₂ um etwa 35 - 40 % zu. Der Anstieg der SO₂ mit Beginn der Reperfusion ist bei der „Blutsperre“ geringfügig stärker ausgeprägt, als bei der „Blutleere“. Der Verlauf der beiden Kurven ist insgesamt vergleichbar. In den Reperfusionsphasen ist bei beiden Gruppen ein Abfall der SO₂-Änderung zu erkennen, wobei sich in der letzten Reperfusionsphase bei beiden Gruppen ab Minute 70 ein Plateau bei rund 130% einstellt. In den Reperfusionsphasen sinkt die SO₂ nie unter den Ausgangswert. Vgl. Abbildung 18.

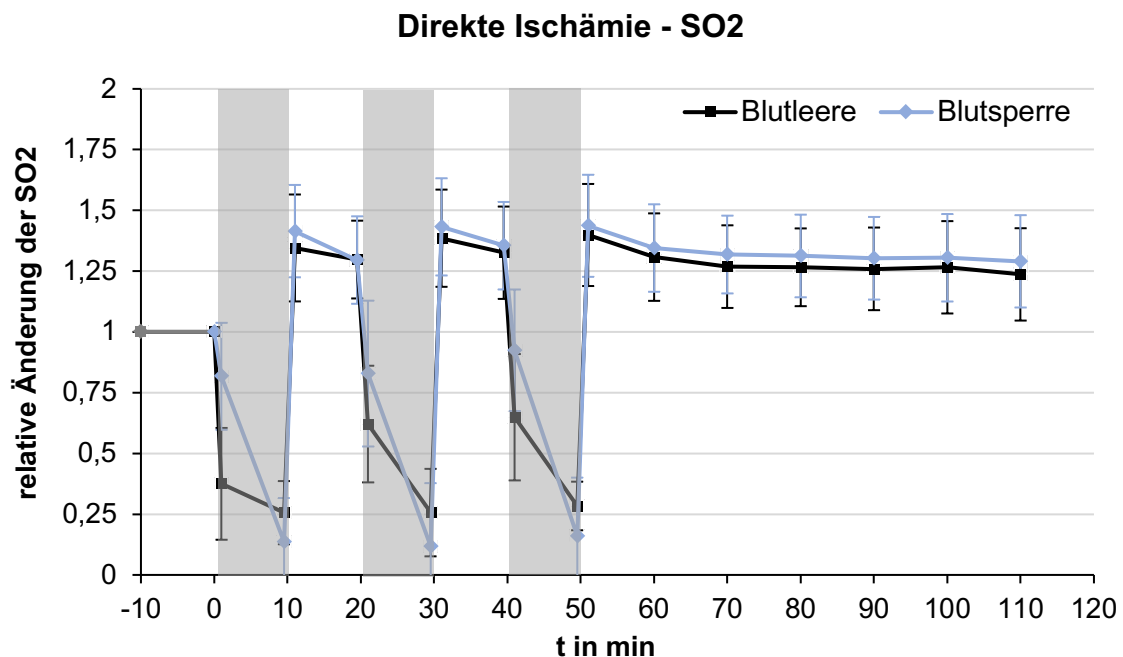


Abbildung 18: Vergleich der relativen SO₂-Veränderung im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(3,44; 82,62) = 29,53$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,55$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 8).

Tabelle 8: relative SO₂-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Direkte Ischämie – SO ₂ – Blutleere			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,30 \pm 0,16	+ 29,4 %	(0,23; 0,36)	< 0,001
40 min (M8)	1,33 \pm 0,19	+ 32,2 %	(0,24; 0,40)	< 0,001
60 min (M12)	1,31 \pm 0,18	+ 30,4 %	(0,23; 0,38)	< 0,001
70 min (M13)	1,27 \pm 0,17	+ 26,5 %	(0,20; 0,33)	< 0,001
80 min (M14)	1,27 \pm 0,16	+ 26,2 %	(0,20; 0,33)	< 0,001
90 min (M15)	1,26 \pm 0,17	+ 25,5 %	(0,18; 0,33)	< 0,001
100 min (M16)	1,27 \pm 0,19	+ 26,2 %	(0,18; 0,34)	< 0,001
110 min (M17)	1,24 \pm 0,19	+ 23,3 %	(0,15; 0,32)	< 0,001

Blutsperre

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(2,45; 58,75) = 49,19, p < 0,001, \text{partielles } \eta^2 = 0,67$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 9).

Tabelle 9: relative SO₂-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind MW \pm SD, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Direkte Ischämie – SO ₂ – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,30 \pm 0,18	+ 29,2 %	(0,22; 0,37)	< 0,001
40 min (M8)	1,35 \pm 0,18	+ 35,1 %	(0,28; 0,43)	< 0,001
60 min (M12)	1,35 \pm 0,18	+ 34,1 %	(0,27; 0,42)	< 0,001
70 min (M13)	1,32 \pm 0,16	+ 31,4 %	(0,25; 0,38)	< 0,001
80 min (M14)	1,31 \pm 0,17	+ 30,8 %	(0,24; 0,38)	< 0,001
90 min (M15)	1,30 \pm 0,17	+ 29,9 %	(0,23; 0,37)	< 0,001
100 min (M16)	1,31 \pm 0,18	+ 30,1 %	(0,23; 0,38)	< 0,001
110 min (M17)	1,29 \pm 0,19	+ 28,6 %	(0,21; 0,37)	< 0,001

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 10). Der MWU-Test, welcher zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen wurde, zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bezüglich der Sauerstoffsättigung an der rechten Hand (direkte Ischämie) zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Gruppenvergleich der SO₂ für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	SO ₂ - Vergleich Blutleere vs. Blutsperre				
	Median Blutleere	Median Blutsperre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
0 min (AM)	1	1			
20 min (M4)	1,30	1,24	280,00	- 0,63	0,528
40 min (M8)	1,31	1,33	282,00	- 0,59	0,554
60 min (M12)	1,31	1,29	291,50	- 0,41	0,684
70 min (M13)	1,28	1,28	276,00	- 0,71	0,479
80 min (M14)	1,25	1,27	264,00	- 0,94	0,347
90 min (M15)	1,25	1,30	263,50	- 0,95	0,342
100 min (M16)	1,24	1,26	269,00	- 0,84	0,399
110 min (M17)	1,22	1,26	265,00	- 0,92	0,357

3.2.1.3 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

Bei direkter Ischämie zeigt sich während den Ischämie-Intervallen eine Abnahme der rHb im Gewebe, wie bereits beim BF und der SO₂ beschrieben. Die Abnahme der rHb ist bei der Gruppe der „Blutleere“ insgesamt stärker ausgeprägt, als bei der „Blutsperre“. Die sich mit Beginn der Reperfusion anschließende Steigerung der rHb ist für beide Gruppen mit einer Zunahme von rund 26 - 33 % vergleichbar. Anschließend kommt es in beiden Gruppen im Verlauf der Reperfusionsphasen zum Abfall der rHb, wobei diese in beiden Gruppen nie unter das Ausgangsniveau fällt und bis zum Ende der Messungen um mindestens 11 % gesteigert bleibt. Vgl. Abbildung 19.

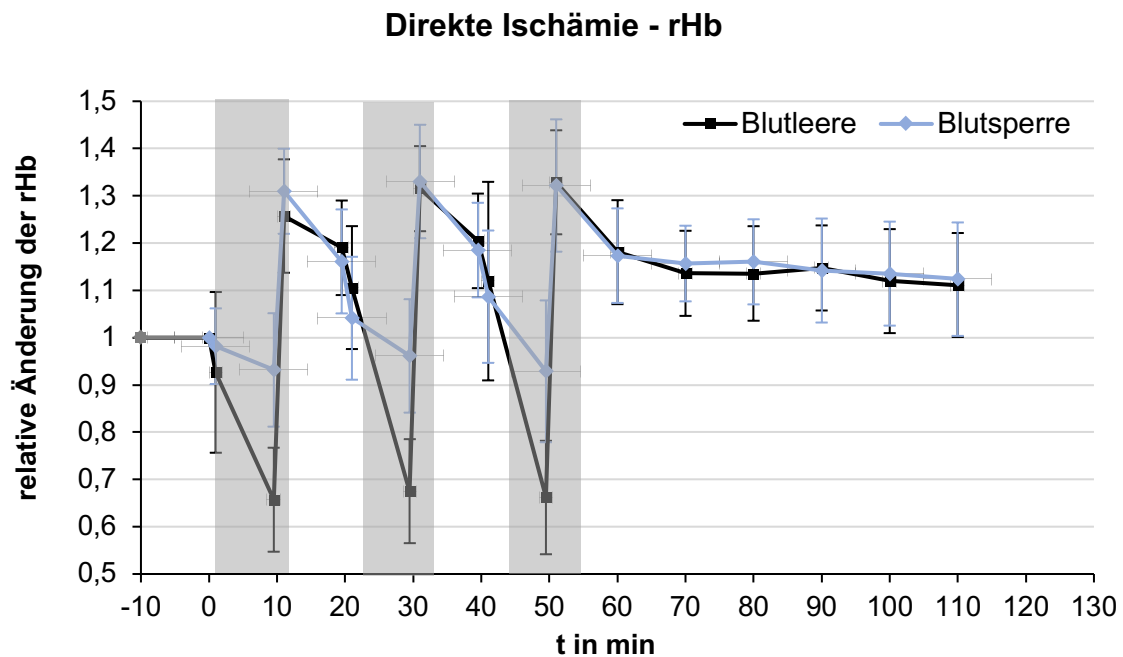


Abbildung 19: Vergleich der relativen rHb-Veränderungen im Verlauf der Messung an der rechten Hand (direkte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der relativen Hämoglobulinmenge einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(4,63; 111,19) = 20,87, p < 0,001, \text{partielles } \eta^2 = 0,47$). Der anschließend durchgeführter LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Direkte Ischämie – rHb – Blutleere			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,19 \pm 0,10	+ 18,6 %	(0,14; 0,23)	< 0,001
40 min (M8)	1,20 \pm 0,10	+ 20,1 %	(0,16; 0,24)	< 0,001
60 min (M12)	1,18 \pm 0,11	+ 17,7 %	(0,13; 0,22)	< 0,001
70 min (M13)	1,14 \pm 0,09	+ 13,2 %	(0,09; 0,18)	< 0,001
80 min (M14)	1,14 \pm 0,10	+ 13,2 %	(0,09; 0,17)	< 0,001
90 min (M15)	1,15 \pm 0,09	+ 14,3 %	(0,10; 0,18)	< 0,001
100 min (M16)	1,12 \pm 0,11	+ 11,6 %	(0,07; 0,16)	< 0,001
110 min (M17)	1,11 \pm 0,11	+ 10,7 %	(0,06; 0,15)	< 0,001

Blutsperre

Für die Gruppe der „Blutsperre“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der relativen Hämoglobulinmenge einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(4,19; 100,57) = 21,54$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,47$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 12).

Tabelle 12: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind MW \pm SD, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Direkte Ischämie – rHb – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,16 \pm 0,11	+ 15,7 %	(0,11; 0,20)	< 0,001
40 min (M8)	1,19 \pm 0,10	+ 18,1 %	(0,14; 0,23)	< 0,001
60 min (M12)	1,17 \pm 0,10	+ 16,9 %	(0,13; 0,21)	< 0,001
70 min (M13)	1,16 \pm 0,08	+ 15,3 %	(0,12; 0,19)	< 0,001
80 min (M14)	1,16 \pm 0,09	+ 15,6 %	(0,12; 0,20)	< 0,001
90 min (M15)	1,14 \pm 0,11	+ 13,8 %	(0,09; 0,19)	< 0,001
100 min (M16)	1,14 \pm 0,11	+ 13,1 %	(0,08; 0,18)	< 0,001
110 min (M17)	1,12 \pm 0,12	+ 12,0 %	(0,07; 0,17)	< 0,001

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 13). Der MWU-Test, welcher zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen wurde, zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bezüglich der relativen Hämoglobinmenge an der rechten Hand (direkte Ischämie) zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Gruppenvergleich der rHb für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der rechten Hand (direkte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	rHb - Vergleich Blutleere vs. Blutsperre				
	Median Blutleere	Median Blutsperre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
0 min (AM)	1	1	-	-	-
20 min (M4)	1,21	1,14	244,50	- 1,32	0,187
40 min (M8)	1,21	1,18	270,00	- 0,83	0,410
60 min (M12)	1,17	1,15	296,00	- 0,32	0,749
70 min (M13)	1,13	1,13	282,00	- 0,59	0,554
80 min (M14)	1,15	1,15	284,00	- 0,55	0,580
90 min (M15)	1,16	1,16	308,50	- 0,08	0,938
100 min (M16)	1,11	1,13	288,50	- 0,47	0,641
110 min (M17)	1,08	1,12	277,50	- 0,68	0,497

3.2.2 Indirekte Ischämie

3.2.2.1 Blutfluss (BF)

Die Änderung des BF an der linken Hand (indirekte Ischämie) verläuft für beide Versuchsgruppen insgesamt vergleichbar. Insgesamt ist der BF in den Ischämiephasen bei beiden Gruppen höher als bei Reperfusion. Nach Abschluss des RIC-Protokolls verläuft der BF beider Gruppen annähernd konstant. Ferner kommt es jeweils gegen Ende der Messung („Blutleere“: Minute 90; „Blutsperre“: Minute 100) zu einem milden Anstieg und anschließendem Abfall der Werte. Der BF fällt in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt der Messungen unter den Ausgangswert. Auffallend ist die ausgeprägte Änderung des relativen Blutflusses zu Beginn der ersten Ischämie-Phase („Blutleere“: + 159,29 %; „Blutsperre“: + 69,60 %). Zu allen Zeitpunkten ist die Steigerung des Blutflusses in der Gruppe der „Blutleere“ höher als in der Gruppe der „Blutsperre“. Vgl. Abbildung 20.

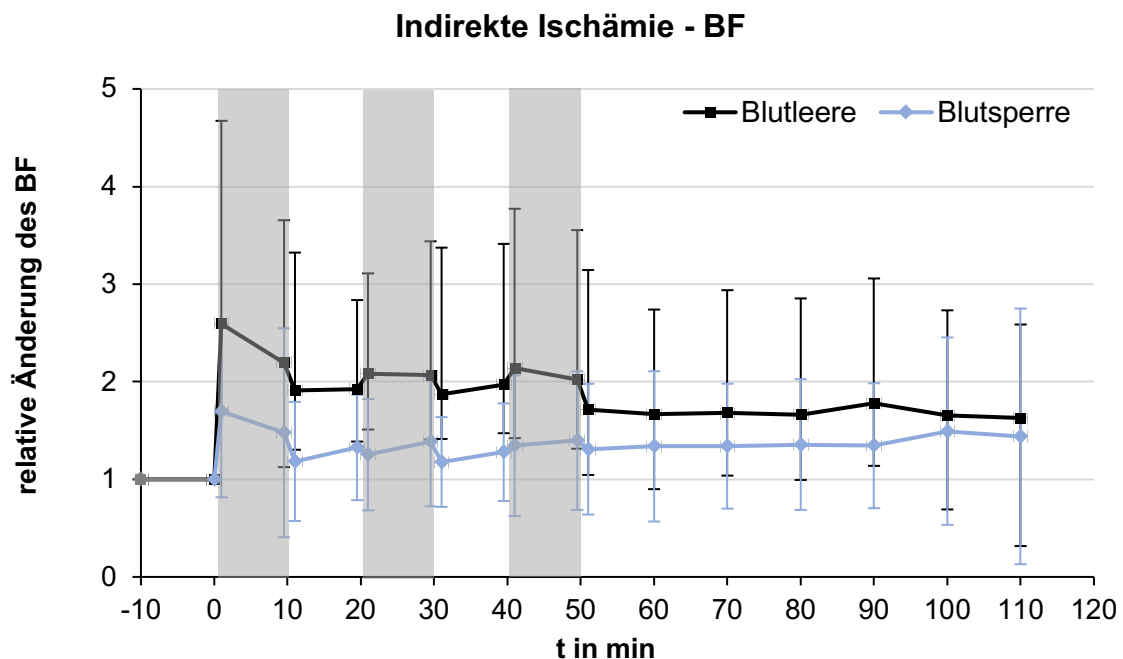


Abbildung 20: Vergleich der relativen BF-Veränderungen im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung des Blutflusses einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(3,71; 89,09) = 4,92$, $p = 0,002$, partielles $\eta^2 = 0,248$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 14).

Tabelle 14: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – BF – Blutleere			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,93 \pm 0,91	+ 92,7 %	(0,55; 1,30)	< 0,001
40 min (M8)	1,97 \pm 1,44	+ 97,2 %	(0,38; 1,57)	0,025
60 min (M12)	1,67 \pm 1,07	+ 66,9 %	(0,23; 1,11)	0,005
70 min (M13)	1,68 \pm 1,26	+ 67,8 %	(0,16; 1,20)	0,013
80 min (M14)	1,66 \pm 1,19	+ 66,4 %	(0,17; 1,16)	0,010
90 min (M15)	1,78 \pm 1,28	+ 77,8 %	(0,25; 1,31)	0,006
100 min (M16)	1,65 \pm 1,08	+ 65,2 %	(0,21; 1,10)	0,006
110 min (M17)	1,63 \pm 0,96	+ 62,6 %	(0,23; 1,03)	0,034

Blutsperre

Für die Gruppe der „Blutsperre“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung des Blutflusses keinen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(2,72; 65,33) = 1,41, p = 0,249$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, abgesehen von der letzten Messung, einen signifikanten Unterschied zur Ausgangsmessung (Tabelle 15).

Tabelle 15: relative Blutflussveränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD$, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – BF – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,33 \pm 0,54	+ 32,7 %	(0,10; 0,55)	0,006
40 min (M8)	1,28 \pm 0,50	+ 27,8 %	(0,07; 0,48)	0,010
60 min (M12)	1,34 \pm 0,77	+ 33,8 %	(0,02; 0,65)	0,037
70 min (M13)	1,34 \pm 0,64	+ 34,0 %	(0,08; 0,61)	0,014
80 min (M14)	1,36 \pm 0,67	+ 35,6 %	(0,08; 0,63)	0,014
90 min (M15)	1,34 \pm 0,64	+ 34,4 %	(0,08; 0,61)	0,013
100 min (M16)	1,49 \pm 0,96	+ 49,4 %	(0,10; 0,89)	0,016
110 min (M17)	1,44 \pm 1,31	+ 44,0 %	(- 0,10; 0,98)	0,105

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 16). Der MWU-Test, welcher zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen wurde, zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bezüglich des Blutflusses an der linken Hand (indirekte Ischämie) lediglich nach 20 Minuten (Messung 4) einen signifikanten Unterschied ($p = 0,017$) zueinander aufweisen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Gruppenvergleich des Blutflusses für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	BF - Vergleich Blutleere vs. Blutsperre				
	Median Blutleere	Median Blutsperre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
0 min (AM)	1,00	1,0	-	-	-
20 min (M4)	1,80	1,33	189,00	- 2,40	0,017
40 min (M8)	1,58	1,29	232,50	- 1,55	0,121
60 min (M12)	1,36	1,21	269,00	- 0,84	0,399
70 min (M13)	1,18	1,38	295,00	- 0,34	0,734
80 min (M14)	1,14	1,21	286,00	- 0,51	0,607
90 min (M15)	1,19	1,23	284,00	- 0,55	0,580
100 min (M16)	1,10	1,32	290,00	- 0,44	0,662
110 min (M17)	1,46	1,13	242,50	- 1,36	0,174

3.2.2.2 Gewebesauerstoffsättigung (SO₂)

Die relative Änderung der SO₂ an der linken Hand (indirekte Ischämie) verläuft für beide Versuchsgruppen insgesamt vergleichbar. Der Ausgangswert wird in keiner der beiden Gruppen wieder erreicht. Zu den meisten Zeitpunkten ist die Steigerung des Blutflusses in der Gruppe der „Blutleere“ höher als in der Gruppe der „Blutsperre“. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist allerdings weniger deutlich als beim BF derselben Hand. Nach jeder Ischämiephase zeigt sich zunächst ein deutlicher Abfall der SO₂ um rund 10 Prozentpunkte. Im Verlauf der Reperfusion steigen die Werte erneut an. Auch nach Ende des RIC-Protokolls zeigen beide Gruppen einen Anstieg von Minute 50 auf 60. Von da an bis zum Ende der Messungen schwanken die Werte beider Gruppen zwischen SO₂-Steigerungen von + 15,6 % und + 21,7 % mit einer ansteigenden Tendenz und enden beinahe ident (+ 20,7 % für die „Blutsperre“ und + 21,4 % für die „Blutleere“). Vgl. Abbildung 21.

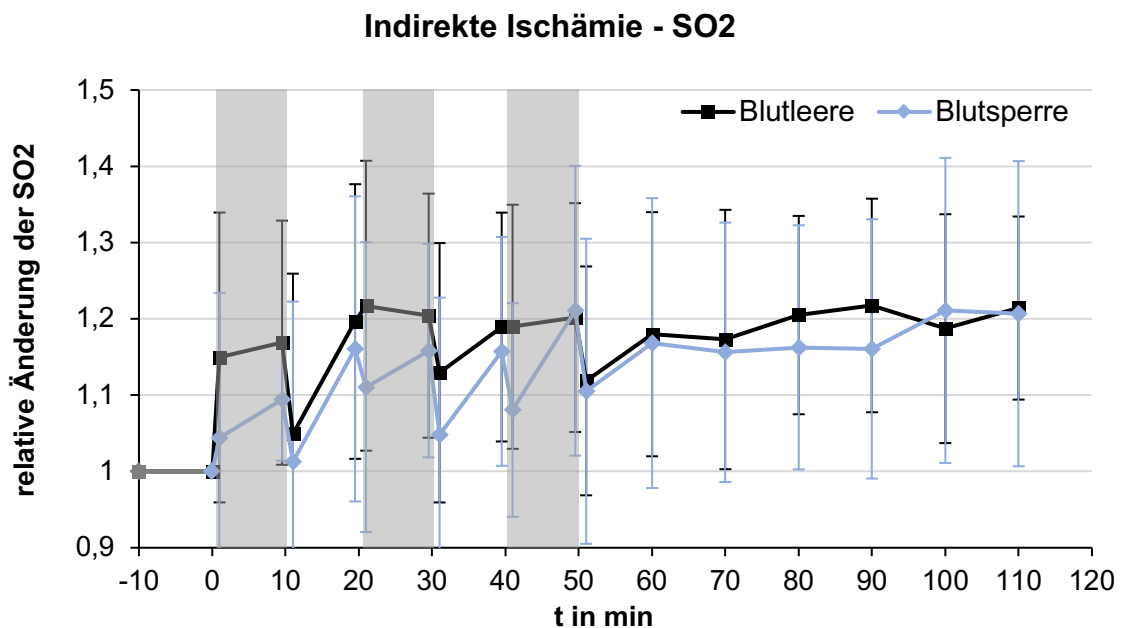


Abbildung 21: Vergleich der relativen SO₂-Veränderung im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(3,54; 84,89) = 13,13$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,354$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 17).

Tabelle 17: relative SO₂-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind MW \pm SD, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – SO ₂ – Blutleere			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,20 \pm 0,19	+ 19,7 %	(0,12; 0,27)	< 0,001
40 min (M8)	1,19 \pm 0,18	+ 18,9 %	(0,13; 0,25)	< 0,001
60 min (M12)	1,18 \pm 0,15	+ 18,0 %	(0,11; 0,25)	< 0,001
70 min (M13)	1,17 \pm 0,16	+ 17,3 %	(0,10; 0,24)	< 0,001
80 min (M14)	1,20 \pm 0,17	+ 20,5 %	(0,15; 0,26)	< 0,001
90 min (M15)	1,22 \pm 0,13	+ 21,8 %	(0,16; 0,27)	< 0,001
100 min (M16)	1,19 \pm 0,14	+ 18,7 %	(0,13; 0,25)	< 0,001
110 min (M17)	1,21 \pm 0,15	+ 21,4 %	(0,17; 0,26)	< 0,001

Blutsperre

Für die Gruppe der „Blutsperre“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der Gewebesauerstoffsättigung einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(4,27; 102,38) = 8,79$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,268$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 18).

Tabelle 18: relative SO₂-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind MW \pm SD, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – SO ₂ – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,16 \pm 0,20	+ 16,1 %	(0,08; 0,24)	< 0,001
40 min (M8)	1,16 \pm 0,15	+ 15,7 %	(0,10; 0,22)	< 0,001
60 min (M12)	1,17 \pm 0,19	+ 16,8 %	(0,09; 0,25)	< 0,001
70 min (M13)	1,16 \pm 0,17	+ 15,6 %	(0,09; 0,23)	< 0,001
80 min (M14)	1,16 \pm 0,16	+ 16,3 %	(0,10; 0,23)	< 0,001
90 min (M15)	1,16 \pm 0,17	+ 16,1 %	(0,09; 0,23)	< 0,001
100 min (M16)	1,22 \pm 0,20	+ 21,9 %	(0,15; 0,30)	< 0,001
110 min (M17)	1,21 \pm 0,20	+ 20,7 %	(0,13; 0,29)	< 0,001

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 19). Der MWU-Test, welcher zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen wurde, zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bezüglich der Gewebesauerstoffsättigung an der linken Hand (indirekte Ischämie) zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Gruppenvergleich der SO₂ für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	SO ₂ - Vergleich Blutleere vs. Blutsperre				
	Median Blutleere	Median Blutsperre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
0 min (AM)	1	1	-	-	-
20 min (M4)	1,20	1,13	231,50	- 1,57	0,116
40 min (M8)	1,16	1,12	272,50	- 0,78	0,438
60 min (M12)	1,16	1,18	294,00	- 0,36	0,720
70 min (M13)	1,18	1,16	297,00	- 0,30	0,764
80 min (M14)	1,18	1,19	265,00	- 0,92	0,357
90 min (M15)	1,19	1,19	262,00	- 0,98	0,327
100 min (M16)	1,18	1,21	286,50	- 0,50	0,614
110 min (M17)	1,18	1,21	303,00	- 0,18	0,854

3.2.2.3 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

Die relative rHb-Änderung steigt bei beiden Gruppen im Verlauf jeder Ischämiephase an, fällt anschließend in jeder Reperfusionphase im Vergleich zur vorangegangenen Ischämiephase hin ab, um zum Ende der jeweiligen Reperfusionphase wieder anzusteigen (vergleichbar mit der SO₂). Auch nach Ende des RIC-Protokolls ist zunächst ein Abfall der rHb mit anschließendem Anstieg zu verzeichnen. Für die „Blutsperre“ zeigt sich nach einem erneuten Abfall ein leichter Anstieg der rHb. Bei der „Blutleere“ stellt sich hingegen zunächst ein Plateau ein, nach welchem die rHb zum Ende der Aufzeichnung hin leicht abfällt. Die relative rHb-Änderung der „Blutleere“ liegt damit bei der letzten Messung erstmals knapp unter der relativen Änderung durch die „Blutsperre“. Insgesamt fallen die beschriebenen Änderungen zwischen rund + 5 % und rund + 9 % gering aus. Auffallend ist in der ersten Reperfusionphase der rHb-Abfall knapp unter das Ausgangsniveau (- 1,2 %). Abgesehen davon bleiben die Werte der rHb durchgehend über dem Ausgangswert. Vgl. Abbildung 22.

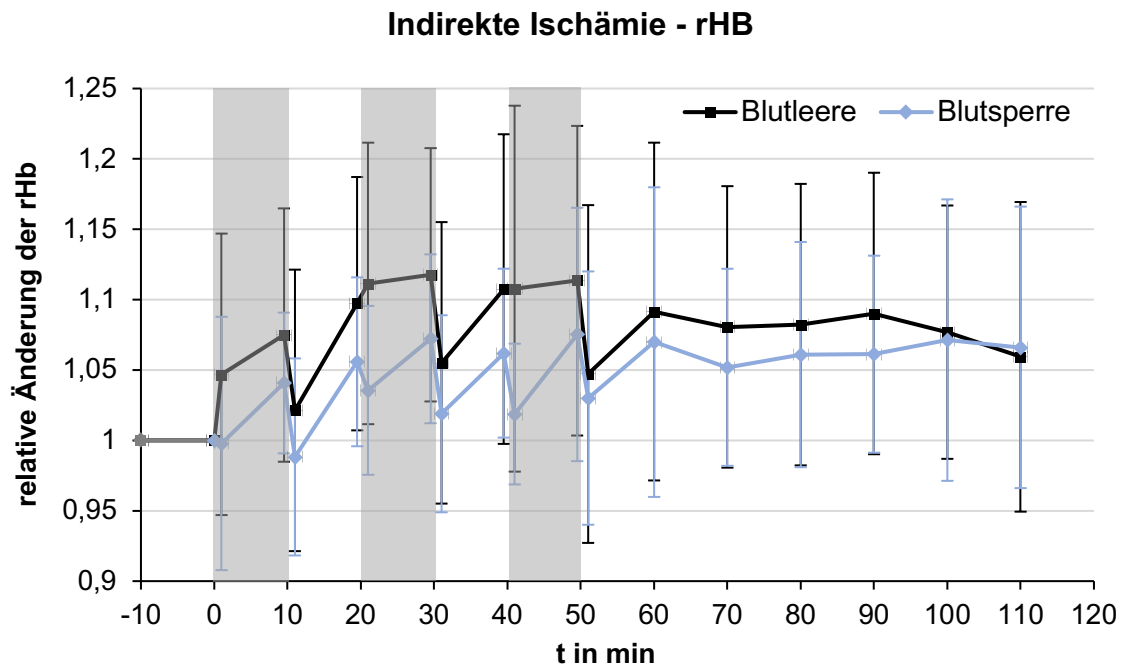


Abbildung 22: Vergleich der relativen rHb-Veränderung im Verlauf der Messung an der linken Hand (indirekte Ischämie). Graue Balken entsprechen den Ischämieintervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Intrapersoneller Vergleich

Blutleere

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der relativen Hämoglobinemenge einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(4,89; 117,36) = 7,38, p < 0,001, \text{partielles } \eta^2 = 0,235$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 20).

Tabelle 20: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutleere“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind $MW \pm SD, \Delta$ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – rHb – Blutleere			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,10 \pm 0,09	+ 9,7 %	(0,06; 0,14)	< 0,001
40 min (M8)	1,11 \pm 0,11	+ 10,8 %	(0,06; 0,15)	< 0,001
60 min (M12)	1,09 \pm 0,12	+ 9,2 %	(0,04; 0,14)	0,001
70 min (M13)	1,08 \pm 0,10	+ 8,1 %	(0,04; 0,12)	0,001
80 min (M14)	1,08 \pm 0,10	+ 8,2 %	(0,04; 0,12)	< 0,001
90 min (M15)	1,09 \pm 0,10	+ 9,0 %	(0,05; 0,13)	< 0,001
100 min (M16)	1,08 \pm 0,09	+ 7,7 %	(0,04; 0,11)	< 0,001
110 min (M17)	1,06 \pm 0,11	+ 5,9 %	(0,01; 0,11)	0,014

Blutsperre

Für die Gruppe der „Blutleere“ zeigte eine Greenhouse-Geisser-korrigierte ANOVA mit Messwiederholung für die relative Änderung der relativen Hämoglobulinmenge einen statistisch signifikanten Unterschied über die getesteten Messzeitpunkte ($F(3,51; 84,26) = 3,94$, $p = 0,008$, partielles $\eta^2 = 0,141$). Der anschließend durchgeführte LSD-post-hoc-Test zeigte, dass zu allen getesteten Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung besteht (Tabelle 21).

Tabelle 21: relative rHb-Veränderungen gegenüber Ausgangsmessung (AM) durch RIC in der Gruppe „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind MW \pm SD, Δ zur AM in %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Differenz der relativen Veränderung zur AM sowie p-Werte des LSD-Tests (signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	Indirekte Ischämie – rHb – Blutsperre			
	MW \pm SD	$\Delta\%$ zur AM	95%-KI	p-Werte vs. AM
0 min (AM)	1 \pm 0	-	-	-
20 min (M4)	1,06 \pm 0,06	+ 5,6 %	(0,03; 0,08)	< 0,001
40 min (M8)	1,06 \pm 0,06	+ 6,2 %	(0,04; 0,08)	< 0,001
60 min (M12)	1,07 \pm 0,11	+ 7,0 %	(0,03; 0,11)	0,003
70 min (M13)	1,05 \pm 0,07	+ 5,2 %	(0,03; 0,08)	0,001
80 min (M14)	1,06 \pm 0,08	+ 6,1 %	(0,03; 0,10)	0,001
90 min (M15)	1,06 \pm 0,07	+ 6,1 %	(0,03; 0,09)	< 0,001
100 min (M16)	1,07 \pm 0,10	+ 7,1 %	(0,03; 0,11)	0,002
110 min (M17)	1,07 \pm 0,10	+ 6,6 %	(0,03; 0,11)	0,002

Interpersoneller Vergleich

Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. Die Messdaten sind daher mittels ihrer Mediane dargestellt (Tabelle 22). Der MWU-Test, welcher zum Vergleich des Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen wurde, zeigt, dass die Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bezüglich der relativen Hämoglobinmenge an der linken Hand (indirekte Ischämie) zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Gruppenvergleich der rHb für die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ an der linken Hand (indirekte Ischämie). Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des MWU-Tests (U, Z, p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt).

Zeit	rHb - Vergleich Blutleere vs. Blutsperre				
	Median Blutleere	Median Blutsperre	U	Z	p-Werte Blutleere vs. Blutsperre
0 min (AM)	1	1	-	-	-
20 min (M4)	1,09	1,05	247,50	- 1,26	0,207
40 min (M8)	1,11	1,07	219,00	- 1,81	0,070
60 min (M12)	1,09	1,05	248,50	- 1,24	0,214
70 min (M13)	1,09	1,04	227,50	- 1,65	0,099
80 min (M14)	1,10	1,06	243,50	- 1,34	0,181
90 min (M15)	1,11	1,04	231,00	- 1,58	0,114
100 min (M16)	1,09	1,06	274,00	- 0,75	0,455
110 min (M17)	1,08	1,06	287,50	- 0,49	0,628

3.2.3 Vergleich von direkter und indirekter Ischämie (IC vs. RIC)

3.2.3.1 Blutfluss (BF)

Im Vergleich der direkten und indirekten Ischämie ist sowohl für die Gruppe der „Blutleere“ (Abbildung 23) als auch der „Blutsperrre“ (Abbildung 24) zu erkennen, dass der BF während den Ischämiephasen auf der Seite der direkten Ischämie nicht detektierbar ist und zeitgleich auf der Seite der indirekten Ischämie ansteigt. In den dazwischen liegenden Reperfusionphasen verhält es sich gegenläufig: Der BF auf der direkten Seite steigt intensiv an während der BF auf der indirekten Seite tendenziell abnimmt, die Änderungen auf der indirekten Seite sind aber während der Durchführung des RIC-Protokolls insgesamt weniger deutlich als auf der direkten Seite. In der Reperfusionphase nach Ende des RIC-Protokolls nähern sich die direkte und indirekte Seite sowohl in der Gruppe „Blutleere“ als auch „Blutsperrre“ einander an. Der zum Vergleich der direkten und indirekten Ischämie herangezogene Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WSR) zeigt, dass nach Ende der Ischämiezyklen bei der „Blutleere“ in den ersten 20 (M11, M12) und letzten 10 Minuten (M17) der Reperfusion ein signifikanter Unterschied zwischen direkter und indirekter Ischämie besteht (Tabelle 23). In der Gruppe „Blutsperrre“ sind die Unterschiede nach Ende der Ischämiezyklen deutlicher ausgeprägt und der WSR zeigt, dass die Unterschiede, abgesehen von M15 in Minute 90, signifikant sind (Tabelle 24).

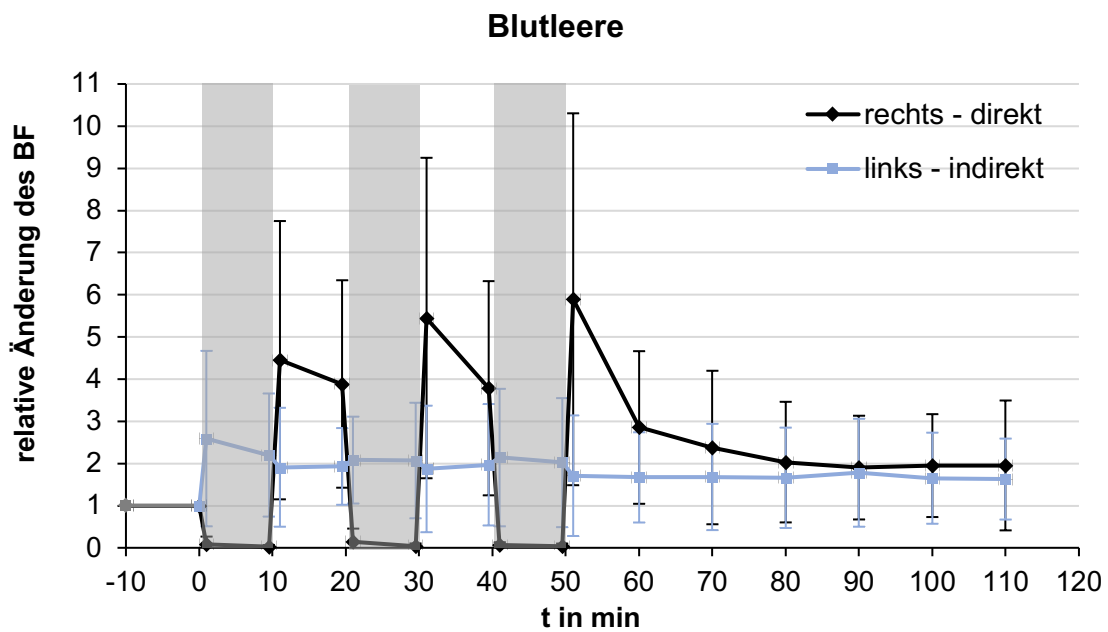


Abbildung 23: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

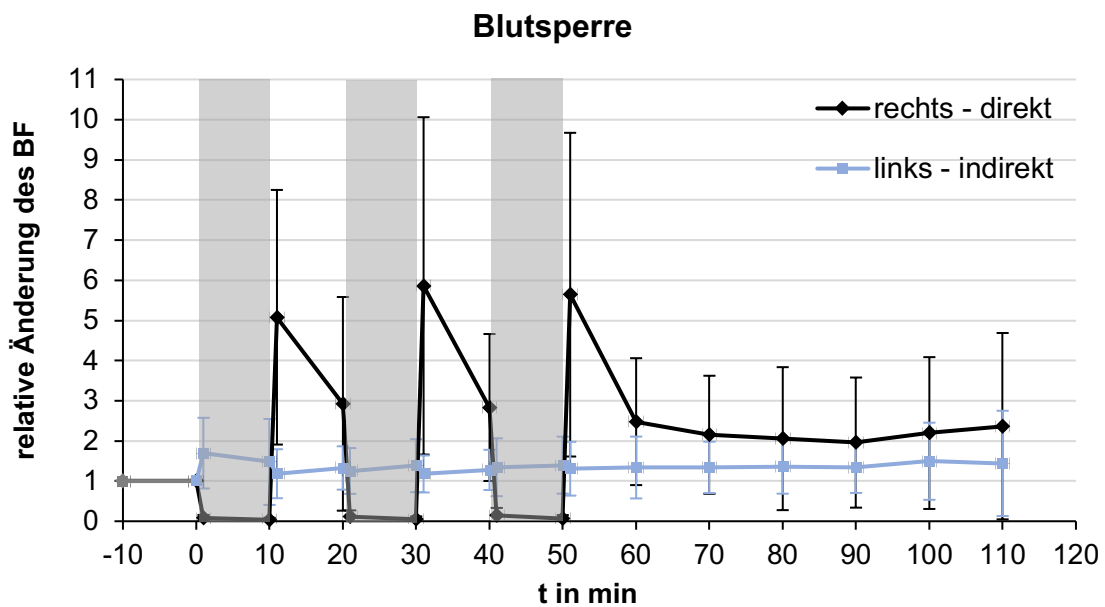


Abbildung 24: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutsperrre“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Tabelle 23: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutleere“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Blutfluss Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutleere</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	4,24	1,21	- 3,00	0,003
60 min (M12)	2,23	1,36	- 2,22	0,026
70 min (M13)	1,59	1,18	- 1,39	0,166
80 min (M14)	1,71	1,14	- 0,20	0,840
90 min (M15)	1,69	1,19	- 1,36	0,174
100 min (M16)	1,80	1,10	- 0,69	0,493
110 min (M17)	1,49	1,46	- 3,00	0,003

Tabelle 24: Vergleich direkte und indirekte Ischämie des BF in der Gruppe „Blutsperrre“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Blutfluss Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutsperrre</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	4,13	1,13	-4,37	< 0,001
60 min (M12)	1,88	1,21	-3,46	0,001
70 min (M13)	1,50	1,38	-2,97	0,003
80 min (M14)	1,44	1,21	-2,35	0,019
90 min (M15)	1,62	1,23	-1,95	0,051
100 min (M16)	1,59	1,32	-2,30	0,021
110 min (M17)	1,43	1,13	-2,65	0,008

3.2.3.2 Gewebesauerstoffsättigung (SO₂)

Im Vergleich der direkten und indirekten Ischämie ist sowohl für die Gruppe der „Blutleere“ (Abbildung 25) als auch der „Blutsperre“ (Abbildung 26) zu erkennen, dass die relative Änderung der SO₂ während den Ischämiephasen auf der Seite der direkten Ischämie deutlich abfällt und zeitgleich auf der Seite der indirekten Ischämie insgesamt zunimmt. In den dazwischen liegenden Reperfusionen verhält es sich gegenläufig: Die SO₂ auf der direkten Seite steigt intensiv an und fällt dann leicht ab während die SO₂ auf der indirekten Seite zu Beginn der Reperfusion zunächst abnimmt und anschließend wieder ansteigt. Die Änderungen auf der indirekten Seite sind dabei während der Durchführung des RIC-Protokolls weniger stark ausgeprägt als auf der direkten Seite. In der Reperfusion nach Ende des RIC-Protokolls nähern sich die direkte und indirekte Seite sowohl in der Gruppe „Blutleere“ als auch „Blutsperre“ einander an. Der zum Vergleich der direkten und indirekten Ischämie herangezogene Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt, dass nach Ende der Ischämiezyklen bei der „Blutleere“ (Tabelle 25) in den ersten 30 Minuten der Reperfusion (M11 - M14) ein signifikanter Unterschied zwischen direkter und indirekter Ischämie besteht. In der Gruppe „Blutsperre“ sind die Unterschiede nach Ende der Ischämiezyklen deutlicher ausgeprägt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt, bis 50 Minuten nach Reperfusion (M11 - M16) signifikante Unterschiede (Tabelle 26).

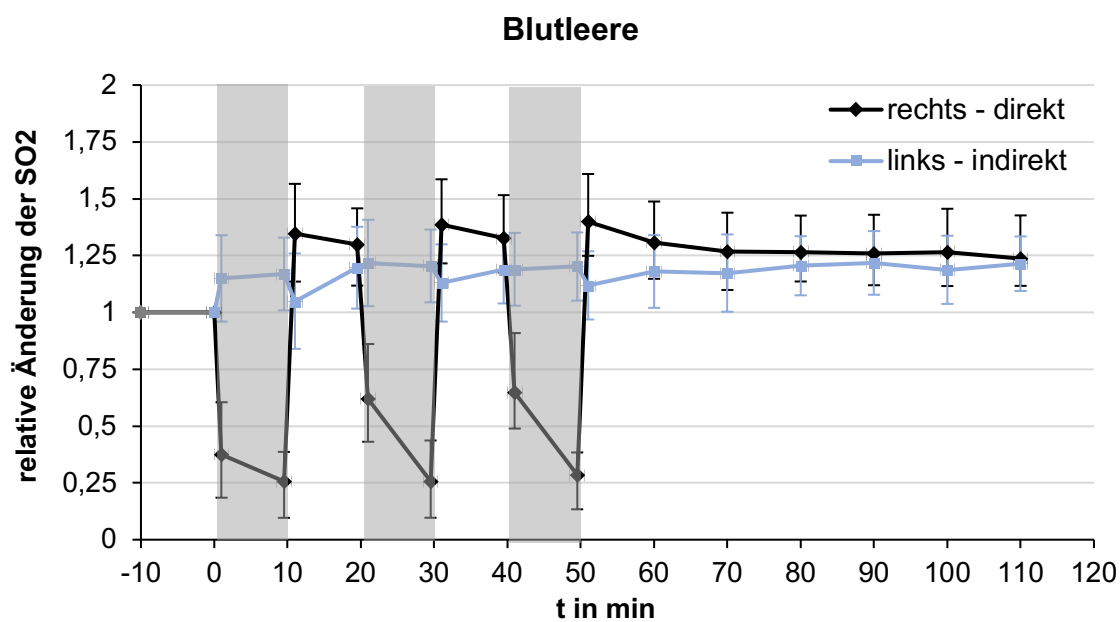


Abbildung 25: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO₂ in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

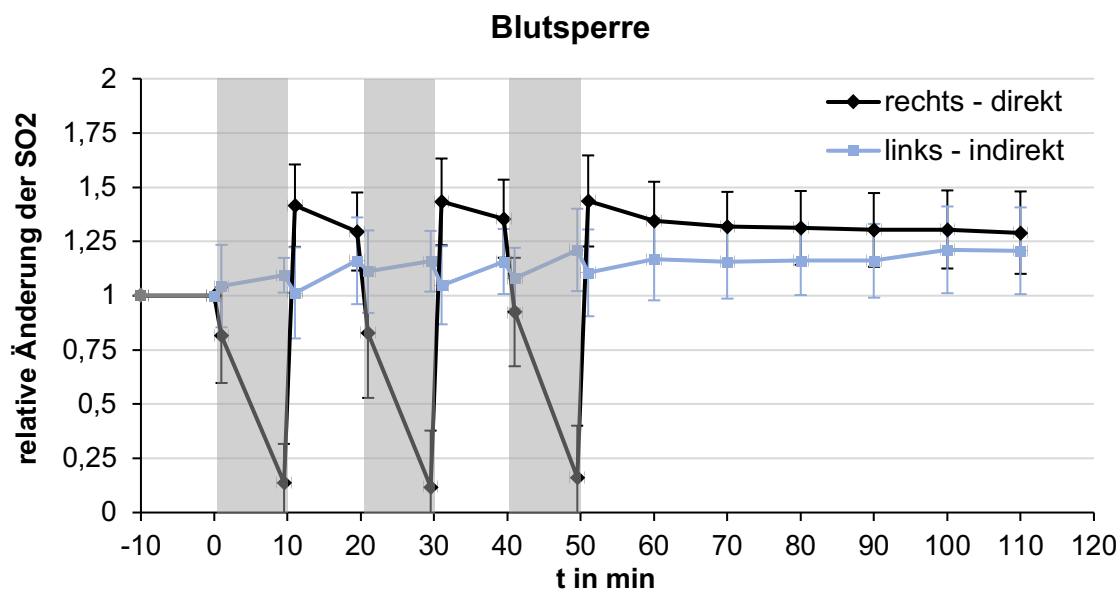


Abbildung 26: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO₂ in der Gruppe „Blutsperr“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Tabelle 25: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO₂ in der Gruppe „Blutleere“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Gewebesauerstoffsättigung Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutleere</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	1,36	1,11	- 4,13	< 0,001
60 min (M12)	1,31	1,16	- 2,77	0,006
70 min (M13)	1,28	1,18	- 2,11	0,035
80 min (M14)	1,25	1,18	- 2,22	0,026
90 min (M15)	1,25	1,19	- 1,49	0,137
100 min (M16)	1,24	1,18	- 1,60	0,109
110 min (M17)	1,22	1,18	- 1,20	0,230

Tabelle 26: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der SO₂ in der Gruppe „Blutsperrre“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Gewebesauerstoffsättigung Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutsperrre</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	1,42	1,08	- 4,37	< 0,001
60 min (M12)	1,29	1,18	- 3,30	0,001
70 min (M13)	1,28	1,16	- 3,48	< 0,001
80 min (M14)	1,27	1,19	- 3,22	0,001
90 min (M15)	1,30	1,19	- 3,16	0,002
100 min (M16)	1,26	1,21	- 2,06	0,040
110 min (M17)	1,26	1,21	- 1,82	0,069

3.2.3.3 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

Im Vergleich der direkten und indirekten Ischämie ist sowohl für die Gruppe der „Blutleere“ (Abbildung 27) als auch der „Blutsperre“ (Abbildung 28) zu erkennen, dass die relative Änderung der rHb während den Ischämiephasen auf der Seite der direkter Ischämie abfällt (bei der „Blutleere“ deutlicher als bei der „Blutsperre“) und zeitgleich auf der Seite der indirekten Ischämie insgesamt zunimmt. In den dazwischen liegenden Reperfusionen verhält es sich gegenläufig: Die rHb auf der direkten Seite steigt intensiv an und fällt anschließend wieder ab während die rHb auf der indirekten Seite zu Beginn der Reperfusion zunächst abnimmt und anschließend wieder ansteigt. Die Änderungen auf der indirekten Seite sind dabei während der Durchführung des RIC-Protokolls weniger deutlich als auf der direkten Seite. In der Reperfusionenphase nach Ende des RIC-Protokolls nähern sich die direkte und indirekte Seite sowohl in der Gruppe „Blutleere“ als auch „Blutsperre“ einander an. Dabei ergibt der zum Vergleich herangezogene Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, dass die Unterschiede zwischen direkter und indirekter Seite für die Gruppe der „Blutsperre“ bis zum Ende der Messungen signifikant sind (Tabelle 28) und für die Gruppe der „Blutleere“ lediglich bei der letzten Messung (M17) keinen signifikanten Unterschied mehr aufweisen (Tabelle 27).

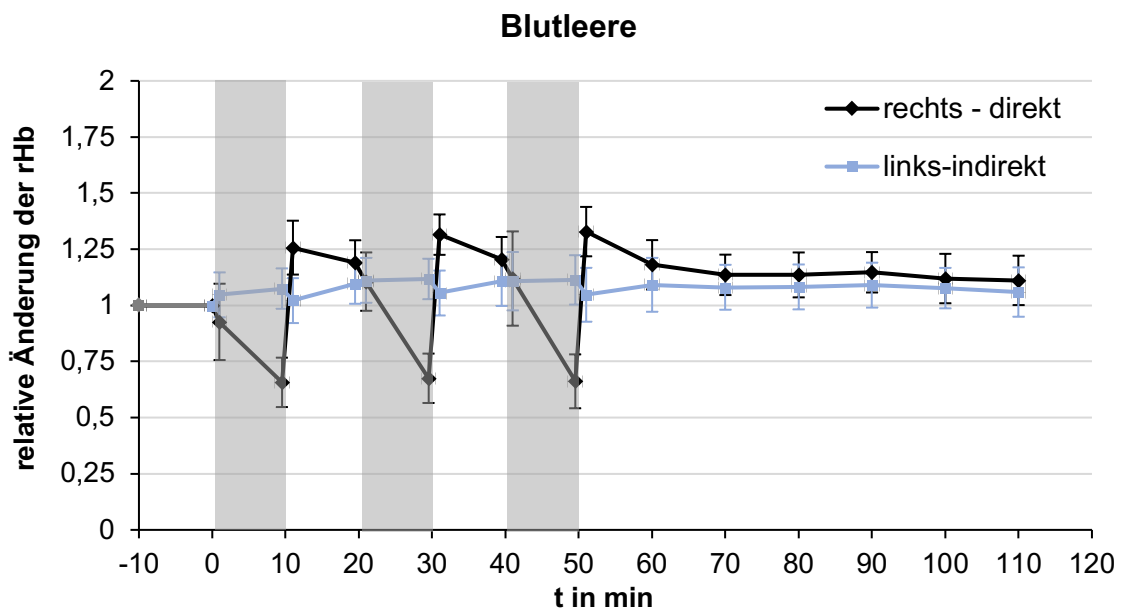


Abbildung 27: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutleere“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

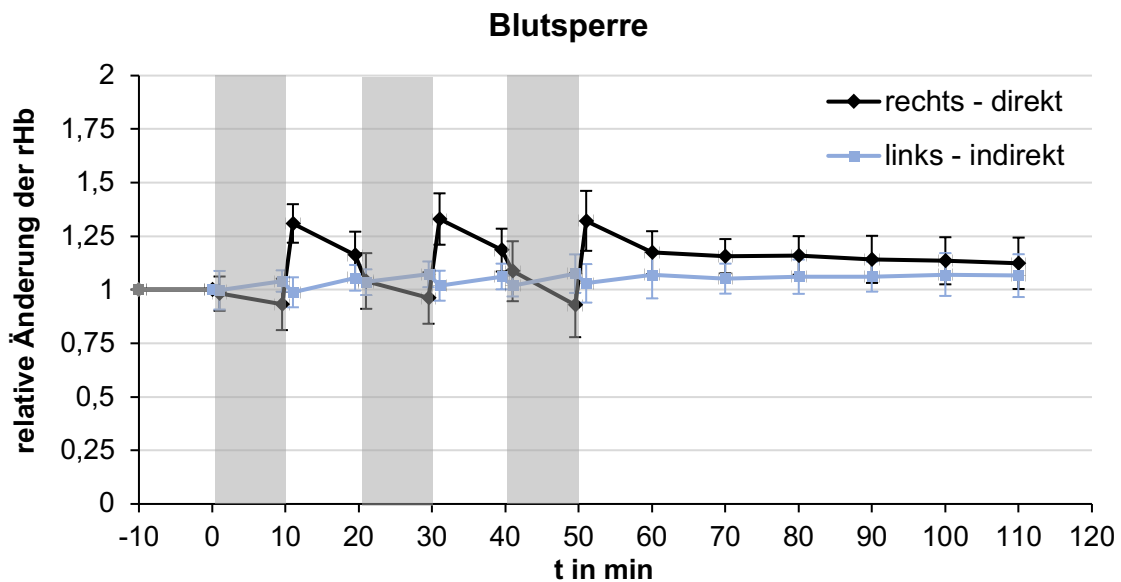


Abbildung 28: Vergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutsperrre“ im zeitlichen Verlauf. Graue Balken entsprechen den Ischämie-Intervallen; y-Achse (relative Änderung): 1 = 100% = Ausgangsmessung, + 1 = + 100 %.

Tabelle 27: Seitenvergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutleere“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Relative Hämoglobinmenge Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutleere</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	1,36	1,35	- 4,37	< 0,001
60 min (M12)	1,31	1,17	- 4,29	< 0,001
70 min (M13)	1,28	1,13	- 3,14	0,002
80 min (M14)	1,25	1,15	- 2,09	0,037
90 min (M15)	1,25	1,16	- 2,35	0,019
100 min (M16)	1,24	1,11	- 2,49	0,013
110 min (M17)	1,22	1,08	- 1,76	0,078

Tabelle 28: Seitenvergleich direkte und indirekte Ischämie der rHb in der Gruppe „Blutsperrre“. Angegeben sind die Mediane der relativen Änderung zur Ausgangsmessung (AM) und die Ergebnisse des Wilcoxon-Rang-Testes (Z und p-Werte; signifikante Unterschiede farblich hinterlegt)

Zeit	Relative Hämoglobinmenge Vergleich direkte vs. indirekte Ischämie für die „ <u>Blutsperrre</u> “			
	Median direkte Ischämie	Median indirekte Ischämie	Z	p-Werte direkt vs. indirekt
50 min (M11)	1,36	1,01	- 4,29	< 0,001
60 min (M12)	1,15	1,05	- 3,22	0,001
70 min (M13)	1,13	1,04	- 3,92	< 0,001
80 min (M14)	1,15	1,06	- 3,62	< 0,001
90 min (M15)	1,16	1,04	- 2,89	0,004
100 min (M16)	1,13	1,06	- 2,22	0,026
110 min (M17)	1,12	1,06	- 2,27	0,023

4 Diskussion

Ziel der Studie zu vorliegender Doktorarbeit war es, Informationen zur Dynamik der kutanen Mikrozirkulation an gesunden Probanden im Sinne des Remote Ischemic Preconditioning (RIC) zu gewinnen. Die kutane Mikrozirkulation stellt einen entscheidenden Faktor für das Einheilen von Geweben nach Lappenplastiken und Replantation abgetrennter Gliedmaßen dar und ist daher ein zentrales Thema der Plastischen- und Rekonstruktiven Chirurgie. Herausforderungen ergeben sich insbesondere durch Schäden nach operations- und traumabedingter Ischämie und Reperfusion (I/R) [2]. Eine mögliche Strategie die Gewebetoleranz demgegenüber zu steigern, ist die ischämische Konditionierung des Gewebes durch Applikation kurzer, wiederholter, nicht-schädlicher Ischämie- und Reperfu-sionsphasen. Die Applikation kann dabei allgemein sowohl lokal (direkte Konditionierung = Ischemic Conditioning [IC]) [41, 42] als auch zielortfern (indirekte Konditionierung = Remote Ischemic Conditioning [RIC]) erfolgen [4]. Die präklinische Forschung im Gebiet der Plastischen- und Rekonstruktiven Chirurgie liefert vielversprechende tierexperimentelle Ergebnisse in der Reduktion I/R-bedingter Schäden an Lappentransplantaten durch RIC [49, 50]. Nach aktuellem Forschungsstand liegen jedoch noch unzureichende Erkenntnisse über die durch RIC ausgelösten Effekte auf die kutane Mikrozirkulation beim Menschen vor. Mit dieser Arbeit soll die Bedeutung der Stärke des ischämischen Stimulus auf die Wirksamkeit von RIC untersucht werden. Zu diesem Zweck erfolgte der Vergleich der Konditionierung mittels „Blutleere“ bzw. „Blutsperre“ als zwei in der ischämischen Stärke unterschiedliche Stimuli. Des Weiteren verglichen wir die Auswirkungen von IC und RIC auf die kutane Mikrozirkulation.

4.1 Allgemeine Datenerfassung

Im folgenden Abschnitt wird zunächst auf die angewendete Methodik sowie die deskriptiven Daten und Kreislaufparameter der Probanden eingegangen.

4.1.1 Methodik

Die Datenerhebung erfolgte mittels O2C-Gerät (© Oxygen to see, LEA Medizintechnik, Giessen), was eine etablierte, einfache und nicht-invasive Methode zur hämodynamischen Messung der lokalen kutanen Mikrozirkulation darstellt, die bereits vielfach in klinischen Studien zum RIC ihre Anwendung fand [5-7, 95, 105-108]. Das O2C-Gerät bietet die Möglichkeit die Mikrozirkulation der Haut zu objektivieren und zeigte sich auch klinisch als sensitives Hilfsmittel zur Evaluation der kutanen Durchblutung im Rahmen von Lappentransplantationen [105, 106]. Technisch bedingt ergeben sich Einschränkungen in der Auswertung der kutanen Mikrozirkulation durch das O2C-Gerät, da der direkte Vergleich absoluter Messwerte aufgrund der Datenausgabe der Werte BF und rHb in der Einheit „arbitrary units“ (AU) nicht möglich ist. Um trotzdem einen Vergleich der Messwerte realisieren zu können, wurden alle ermittelten Daten im Verhältnis zur Ausgangsmessung gesetzt und die relativen Werte intra- und interpersonell verglichen. Des Weiteren reagiert das O2C-Gerät sensibel auf Lichteinflüsse. Es wurde entsprechend darauf geachtet die Messsonde vor externen Lichteinflüssen zu schützen, um Störfaktoren zu vermeiden. Ferner wurden alle Messungen durch eine Person (CR) durchgeführt, um Fehlerquellen zu minimieren und die Reliabilität der Ergebnisse zu erhöhen.

4.1.2 Deskriptive Daten

Zwischen den Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“ bestehen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter der Probanden ($p = 0,513$), Geschlecht ($p > 0,999$), BMI ($p = 0,085$) und Anteil Raucher ($p = 0,646$), was die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. Vergleichbare Verteilungen von Alter, Geschlechterverteilung und BMI finden sich auch in den Kollektiven anderen Studien zu Auswirkungen von RIC auf die kutane Mikrozirkulation beim Menschen [5, 6, 95, 109] (vgl. Übersicht Literaturvergleich im Anhang [Kapitel 9.1]).

4.1.3 Kreislaufparameter

Die ermittelten Kreislaufparameter (HF und SpO₂) zeigen im zeitlichen Verlauf für beide Versuchsgruppen klinisch stabile Messwerte über den ermittelten Messzeitpunkten (vgl. 3.1.2; HF: $p = 0,297$ und SpO₂: $p = 0,064$ im Vergleich der Ausgangs- und Endmessung). Dies entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien [7, 110]. In der vorliegenden Studie wurde auf das Messen des Blutdrucks verzichtet, um Einflüsse auf die Dynamik der kutanen Mikrozirkulation zu verhindern. Vereinzelt wurde ein kurzfristig blutdrucksenkender Effekt durch eine im Vergleich mit der vorliegenden Studie höhere Anzahl an RIC-Zyklen über einen mehrtägigen Zeitraum beschrieben [111, 112]. Arbeiten mit vergleichbaren RIC-Protokollen zu der vorliegenden Studie konnten hingegen keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks feststellen [7, 51, 110, 113]. Daher sind Blutdruckänderungen durch das aktuelle Studienprotokoll unwahrscheinlich.

4.2 Mikrozirkulation

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der kutanen Mikrozirkulation diskutiert. Dabei wird zunächst auf die Ergebnisse der direkten ischämischen Konditionierung (IC; Abbildung 7 [1.1.]) mit Vergleich von „Blutleere“ und „Blutsperrre“ und darauffolgend auf die Ergebnisse der indirekten ischämischen Konditionierung (RIC; Abbildung 7 [1.2.]) mit Vergleich von „Blutleere“ und „Blutsperrre“ eingegangen. Im Anschluss erfolgt der intrapersonelle Vergleich von IC und RIC sowohl für die „Blutleere“- (Abbildung 7 [2.1.]) als auch die „Blutsperrre“-Gruppe (Abbildung 7 [2.2.]).

4.2.1 Direkte ischämische Konditionierung (IC)

In der vorliegenden Studie zeigt sich auf der Seite der direkten Ischämie sowohl für die „Blutleere“ als auch die „Blutsperrre“ zu jedem Zeitpunkt in den Reperfusionphasen eine signifikante Zunahme aller drei ermittelten mikrozirkulatorischen Werte (BF, SO₂, rHb) im Vergleich zum Ausgangswert. Eine generelle Steigerung der Werte nach dem Öffnen der Blutsperrre bzw. Blutleere entspricht unseren Erwartungen und lässt sich durch das Auftreten einer reaktiven

Hyperämie erklären. Sie entspricht einer physiologischen Gefäßreaktion, bei welcher es unmittelbar nach einer vorübergehenden Gefäßokklusion zu einer flussvermittelten Vasodilatation mit Mehrperfusion des nachgeschalteten Gewebes kommt [114]. Die Scherkräfte des einströmenden Blutes stimulieren die endotheliale NO-Produktion, welche letztlich die Vasodilatation mit BF-Steigerung bedingt [12]. Durch den Anstieg des BF erhält das Gefäßbett einen zusätzlichen Zufluss von Hämoglobin, was die Erhöhung des rHb bedingt und damit ein höheres Angebot an Sauerstoff schafft, wodurch schließlich die SO₂ zunimmt. Physiologisch ist die Mehrperfusion direkt nach dem Öffnen der Blutsperrung maximal und fällt mit der Zeit auf das Perfusionsniveau vor Okklusion ab [114], was sich auch in den vorliegenden Daten zeigt. Die von uns gemessenen maximalen Steigerungen des BF um rund 350 - 500 % sind durchweg direkt zu Beginn der Reperfusionphasen zu verzeichnen (M3, M7, M11). Innerhalb der folgenden 10 Minuten fällt der BF jeweils deutlich ab und bewegt sich in der letzten Reperfusionphase stabil bis zum Ende der Messungen – allseits signifikant über der Ausgangsmessung (Minimum BF für „Blutleere“: + 95,2 % zur AM (M15), $p = 0,001$; Minimum BF für „Blutsperrung“ + 95,5 % zur AM (M15), $p = 0,007$). Die Dynamik der SO₂ und der rHb entsprechen der Dynamik des BF. Auch für die SO₂ und die rHb zeigt sich die maximale Steigerung direkt nach dem Öffnen der Blutsperrung bzw. Blutleere (M3, M7, M11). Sie beträgt für die SO₂ rund + 30 % und die rHb rund + 20 % in beiden Gruppen. Ferner sind beide Werte wie auch bereits der BF bis zum Ende der Messungen signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung gesteigert (Minimum SO₂ für „Blutleere“: + 23,3 % zur AM [M17], $p < 0,001$; Minimum SO₂ für „Blutsperrung“ + 28,6 % zur AM [M17], $p < 0,001$; Minimum rHb für „Blutleere“: + 10,7 % zur AM [M17], $p < 0,001$; Minimum rHb für „Blutsperrung“ + 12,0 % zur AM [M17], $p < 0,001$).

Interessant ist die beschriebene Dynamik der mikrozirkulatorischen Werte, insbesondere des BF, u. a. im Hinblick auf die Anwendung einer Blutsperrung bzw. Blutleere im klinischen Setting. Regelmäßig kommen pneumatische Tourniquets in der Extremitätenchirurgie zum Einsatz, um das Operationsgebiet frei von Blut und damit übersichtlich zu halten. In der Anwendung von Tourniquets besteht Uneinigkeit darüber, ob der Wundverschluss vor oder nach Wiedereröffnen des

Tourniquets erfolgen sollte. Da der BF direkt nach Öffnen der Blutsperrre bzw. -leere maximal ist, kann bei Wundverschluss nach dem Öffnen der Blutsperrre einerseits der operative Blutverlust höher ausfallen und sich die Operationszeit verlängern, jedoch ist andererseits eine gezielte Blutstillung möglich. Dies konnte die Bildung postoperativer Hämatome im Tierexperiment signifikant verringern [115]. Hierdurch kommt es in weiterer Folge insgesamt zu weniger postoperativen Komplikationen, wie Wundinfektionen [116], Wundnekrosen [117], Gefäßspasmen sowie Thrombosen von Gefäßanastomosen [118]. Da es diese Komplikationen zu vermeiden gilt und unsere Daten bereits nach einer relativ kurzen Zeit von 10 Minuten einen deutlichen Abfall des gesteigerten BF zeigen, kann die Empfehlung zum Wundverschluss nach Öffnen des Tourniquets unterstützt werden.

Vergleicht man schließlich die beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperrre“ bezüglich der mikrozirkulatorischen Werte miteinander, so fällt in den Reperfusionphasen lediglich ein einmaliger signifikanter Unterschied für den BF zwischen erster und zweiter Ischämiephase zum Messzeitpunkt M4 auf (BF „Blutleere“ M4: + 268,2 % zur AM, BF „Blutsperrre“ M4: + 191,9 % zur AM; „Blutleere“ vs. „Blutsperrre“ $p = 0,039$). In der Reperfusionphase nach Abschluss des RIC-Protokolls zeigen sich weder für den BF noch die SO_2 oder die rHb signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Demnach scheint die Stärke des ischämischen Stimulus auf der Seite der direkten Ischämie eine untergeordnete Rolle in der Steigerung der lokalen Mikrozirkulation zu spielen. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die volle Durchblutungsreserve der Haut bereits nach dem Öffnen der 10-minütigen Blutsperrre erreicht ist und die Anwendung einer Blutleere daher zu keiner weiteren Durchblutungssteigerung im Vergleich zur Blutsperrre führen kann.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung des RIC-Protokolls der BF, die SO_2 und die rHb an der direkt konditionierten Hand in den Reperfusionphasen zu allen Messzeitpunkten signifikant zum Ausgangswert gesteigert waren. Obwohl tierexperimentelle Studien die Wirksamkeit von IC

bezüglich der Verringerung von I/R-Schäden demonstrierten [45, 46, 119], bleibt die Anwendung direkter ischämischer Konditionierung im klinischen Setting problematisch. Dies ist dadurch begründet, dass die lokale Vorkonditionierung, bedingt durch die stammnahe Lage gängiger Lappenhebestellen (wie z. B. dem Latissimus dorsi [LD], dem Anterior Lateral Thigh [ALT], dem Deep Inferior Epigastric Perforator [DIEP] oder dem Transverse Rectus Abdominis Muscle [TRAM]-Lappen), oft nur durch das Abklemmen der versorgenden Arterie zu bewerkstelligen ist. Dies kann als invasiver Eingriff an der Lappenarterie neben dem erhöhten Risiko für den Patienten mitunter auch verlängerte Operationszeiten verursachen. Durch die zielortferne Anlage der Ischämien (RIC) kann dies vermieden werden.

In der nachfolgenden Diskussion sollen unsere Ergebnisse zu den Veränderungen der kutanen Mikrozirkulation durch RIC weiter thematisiert werden.

4.2.2 Remote Ischemic Conditioning (RIC)

Erstmals konnte Kharbanda et al. im Jahr 2002 tierexperimentelle Kenntnisse zum RIC auf den Menschen übertragen und zeigen, dass RIC vor I/R-bedingter endothelialer Dysfunktion schützen kann [51]. Auch die Steigerung kutaner Mikrozirkulationsparameter (BF, SO₂ und rHb) durch RIC wurden darauffolgend in der Literatur beschrieben: Kraemer et al. [5] zeigten eine signifikante Steigerung des BF sowie der SO₂ durch RIC. Kolbenschlag et al. konnten diese Ergebnisse verifizieren und zusätzlich eine signifikante Steigerung des rHb durch RIC feststellen [6]. Außerdem zeigten Kolbenschlag et al. in derselben Studie, dass sowohl die ischämische Konditionierung der oberen als auch der unteren Extremität die kutane Mikrozirkulation verbessert, wobei die Stimulation der oberen Extremität überlegen war [6]. In einer weiterführenden Studie zur Dauer der Ischämie-Zyklen konnten Kolbenschlag et al. eine signifikante Verbesserung der Mikrozirkulation u. a. durch 5 und 10-minütige Ischämiezyklen feststellen, wobei 10-minütige Ischämiezyklen den 5-minütigen überlegen waren [95].

Für eine Übersicht über die zum Literaturvergleich herangezogenen Veröffentlichungen siehe Kapitel 9.1 im Anhang.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass sich für beide Gruppen im Vergleich zur Ausgangsmessung eine Steigerung aller drei mikrozirkulatorischen Werte (BF, SO₂ und rHb) durch RIC erzielen lässt. Analog zur Auswertung der direkten ischämischen Konditionierung folgen die Veränderungen der rHb und der SO₂ im Wesentlichen der Dynamik des BF. Ebenso zeichnet sich in unseren Daten auf der Seite der indirekten ischämischen Konditionierung die Steigerung des BF im Vergleich zur Steigerung der SO₂ und des rHb am deutlichsten ab. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kolbenschlager et al. [6, 95] sowie den Daten von Ederer et al. [109], nicht jedoch mit denen von Kraemer et al., bei welchen die Steigerung der SO₂ am ausgeprägtesten war [5]. Eine Steigerung des BF durch RIC könnte das Outcome nach Lappentransplantationen verbessern, da über den BF die nutritive Versorgung des Gewebes sichergestellt wird und toxische Metaboliten abtransportiert werden. Analog stellte sich in einer Studie von Kneser et al. der direkt postoperativ gemessene BF bei zunächst erfolgreich transplantierten Lappenplastiken als empfindlichster Parameter im Erkennen später auftretender Lappenteilnekrosen dar [105]. Zentrale Rolle im Pathomechanismus von Lappennekrosen und -verlusten spielen I/R-bedingte Schäden, wie das no-reflow-Phänomen [120] sowie Entzündungsreaktionen, die durch eine exzessive Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bedingt sind [24]. Im Tiermodell konnte eine Reduktion der Leukozytenzahl in postischämischem Gewebe durch eine RIC bedingte Verbesserung des BF gezeigt werden [49], was sich wiederum positiv auf das Lappenüberleben auswirkte [49, 121, 122]. Auch in einer klinischen Patientenstudie zeigte sich an freien sowie gestielten Lappen eine Verbesserung des BF durch RIC im Sinne eines Postconditionings mit Applikation nach erfolgter Lappentransplantation [7]. Ob diese Ergebnisse analog zu den tierexperimentellen Studien zu einem verbesserten Lappenüberleben beim Patienten beitragen, müssen weitere Studien zeigen.

Zu den Auswirkungen von RIC auf die kutane Mikrozirkulation von Fingerreplantationen wurden noch keine Studien veröffentlicht. Bei Replantationen ist ein suffizienter BF grundsätzlich erwünscht, um die Reperfusion des Replantates schnellstmöglich wiederherzustellen. Bei der Replantation von Fingern ist jedoch

nicht selten der venöse Abstrom durch die Amputation mitgeschädigt, was aufgrund der Abflussbehinderung zu Ödemen des Replantates führen kann. Ödeme stellen eine Gefahr für die Mikrozirkulation replantierter Gewebe dar, was sich negativ auf das Outcome des Replantates auswirkt [123]. Einerseits könnte die Anwendung von RIC Ödeme aufgrund der beobachteten BF-Steigerung verstärken, vor allem wenn der venöse Abstrom beeinträchtigt ist. Andererseits ist auch eine Reduktion der Ödeme denkbar, da durch RIC die I/R-bedingte Aktivierung von Entzündungszellen verhindert werden kann [124]. Aktivierte Entzündungszellen führen über das Freiwerden von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Bradykinin zur Steigerung der Gefäßpermeabilität, wodurch sie ihrerseits zur Ausbildung von Ödemen beitragen [12]. Welche Effekte RIC auf die kutane Mikrozirkulation replantierter Finger hat und ob die Anwendung von RIC das Outcome nach Replantation positiv beeinflusst, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die in der vorliegenden Studie gezeigte Dynamik des BF ist auch im Hinblick auf den zugrundeliegenden Mechanismus von RIC interessant. Im Allgemeinen wird angenommen, dass durch die ischämische Konditionierung Signale erzeugt werden, welche über humorale und neuronale Wege zum Zielorgan weitergeleitet werden und dort schließlich den RIC-Effekt auslösen [52]. In der vorliegenden Studie kann der maximale Anstieg des BF auf der RIC-Seite (linke Hand, indirekte Konditionierung) für beide Gruppen direkt zu Beginn der ersten Ischämiephase verzeichnet werden. Außerdem sind bei beiden Gruppen die detektierten Werte des BF während allen drei Ischämiephasen höher als in den anschließenden Reperusionsphasen. Dies steht im Kontrast zur Theorie der humoralen Signalübertragung, da die Blutsperre während den Ischämiephasen geschlossen ist und damit die produzierten protektiven Faktoren, zumindest während der ersten Ischämiephase, noch nicht im Kreislauf zirkulieren können. Der Unterschied zwischen Ischämie und Reperfusion zeigt sich insgesamt deutlicher für die „Blutleere“ und könnte durch das Mehrangebot an Blutvolumen aufgrund des Auswickelns des kontralateralen Unterarmes erklärbar sein. Aber auch bei Kolbenschlag et al. [6] sowie bei Ederer et al. [109] zeigte sich eine Zunahme

des BF während den Ischämiephasen. Eine mögliche Erklärung bietet die Theorie der Signalweiterleitung über das Nervensystem. Nach diesem Modell wird durch die Ischämie ein Signal an afferenten Nervenfasern erzeugt, welches nach der Umschaltung auf efferente Nervenfasern die protektiven Effekte fern des initialen RIC-Applikationsortes auslöst [65]. Durch das Schließen des Tourniquets könnte es zu einer Stimulation afferenter Nervenfasern kommen, welche nach Umschaltung auf efferente Nervenfasern den Anstieg des BF an der indirekt konditionierten Hand schon während den Ischämiephasen bedingt. Mitunter ist ein Effekt über die schmerzgetriggerte Aktivierung von C-Fasern im Zusammenhang mit dem Aufblasen des Tourniquets denkbar und würde erklären, warum der BF in den Ischämiephasen höher als in den Reperfusionphasen ist. Jones et al. konnten einen kardioprotektiven Effekt über die Aktivierung von C-Fasern mittels Applikation von Capsaicin im Mausmodell feststellen [125]. Demgegenüber steht, dass Rothenberger et al. für die kutane Mikrozirkulation keinen RIC-Effekt durch die Applikation von Capsaicin zeigen konnten [126]. Gegen die Erklärung über Aktivierung afferenter Nervenfasern sprechen auch die Ergebnisse von Ederer et al. [109]. In dieser Publikation war eine vergleichbare Dynamik des BF an der indirekt konditionierten Hand zu verzeichnen, obwohl die peripheren Nervenbahnen am zur Konditionierung herangezogenen Arm gehemmt waren [109]. Die Hemmung der peripheren Nervenbahnen erfolgte in der genannten Studie mittels Plexusblockade [109]. Möglicherweise spricht der Druck der Manschette auch Nervenbahnen an, auf welche die Plexusblockade keinen Einfluss hat. Dabei könnte das autonome Nervensystem eine wesentliche Rolle spielen [84]. Eine Beteiligung sowohl des neuronalen als auch humoralen Weges der Signalübertragung, wie sie bereits in der Literatur beschrieben wurde [70-72], bleibt auch in der Zusammenschau unserer Ergebnisse möglich.

Wie bereits beschrieben, zeigte sich in der vorliegenden Studie bereits nach dem ersten Ischämiezyklus eine signifikante Zunahme des BF sowie der SO₂ und der rHb im Vergleich zur Ausgangsmessung beider Gruppen. Auch Kolbenschlag et al. [6] und Kraemer et al. [5] konnten direkt nach dem ersten Zyklus eine signifikante Steigerung des BF verzeichnen. Dies wirft die Frage auf, ob bereits ein

Ischämiezyklus für eine ausreichende Konditionierung sorgen könnte. In der Literatur wird in anderen Fachbereichen kontrovers über die Anzahl und Dauer der Ischämiezyklen diskutiert. I. d. R. werden 3 bis 4 Zyklen von jeweils 5 bis 10 Minuten Ischämie und Reperfusion als wirksam beschrieben [82, 87]. Vereinzelt konnten jedoch bereits nach einem einmaligen Ischämiezyklus (kardio-)protektive Effekte beobachtet werden [48, 127]. Es gibt bisher noch keine uns bekannte Studie, welche die Anzahl der Zyklen speziell in Bezug auf die kutane Mikrozirkulation beim Menschen untersucht hat. Unsere Daten deuten darauf hin, dass protektive Effekte durch eine Mikrozirkulationssteigerung bereits nach einem Zyklus auftreten könnten, wobei unklar ist, wie sich die Dynamik der mikrozirkulatorischen Werte dabei im weiteren zeitlichen Verlauf abgezeichnet hätte. Die Abnahme des Effekts im Verlauf der Zyklen könnten auch Resultat einer Gewöhnungsreaktion an den ischämischen Reiz darstellen. Weitere Studien sind nötig, um diesbezügliche Fragen zu klären.

Hinsichtlich einer klinischen Anwendung von RIC existiert aktuell noch kein einheitliches Protokoll, weder in Bezug auf die Dauer der Ischämie noch in Bezug auf den ischämischen Stimulus. Ein grundlegender Gedanke der Studie zur vorliegenden Doktorarbeit war es, die Stärke der Ischämie als Faktor des ischämischen Stimulus zu untersuchen. Im Vergleich von Kontroll- und Experimentalgruppe zeigt sich graphisch, dass die mittleren relativen Veränderungen der mikrozirkulatorischen Werte der „Blutleere“ zu den meisten Messzeitpunkten über denen der „Blutsperre“ liegen. Am deutlichsten ist dies für den BF während der Anwendung des RIC-Protokolls (M1-M10). Beim Vergleich der Mediane mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) wird jedoch deutlich, dass die Unterschiede für die SO₂ und die rHb zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikantes Niveau erreichen. Für den BF unterscheiden sich die Gruppen lediglich einmalig während der Applikation des RIC-Protokolls statistisch signifikant (BF, RIC, „Blutsperre“ vs. „Blutleere“ bei M4: $Z = - 2,40$, $p = 0,017$). Nach Ende der RIC-Applikation zeigt sich auch für den BF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperre“. Gemäß unserer Hypothese haben wir formuliert, dass die Stärke der Ischämie durch eine

zunehmende Gewebhypoxie die Bildung einer größeren Menge an Endprodukten des ischämischen Metabolismus bedingt. Bei Reperfusion werden humorale Faktoren wie zirkulierendes Nitrit [58] und NO ausgewaschen, die als mitverantwortlich für die protektiven Effekte von RIC angesehen werden [82]. Da die „Blutleere“ vor allem für den BF graphisch eine höhere Zunahme im Vergleich zur „Blutsperrre“ zeigt, könnte man zunächst annehmen, dass dies auch durch höhere Mengen an zirkulierendem Nitrit mitbedingt ist. Dabei stellt sich aber wiederum die Frage, warum die maximale Zunahme des BF während des ersten Ischämiezyklus zu verzeichnen ist, obwohl zu diesem Zeitpunkt aufgrund der geschlossenen Druckmanschette noch keine humoralen Faktoren zirkulieren konnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Stärke des ischämischen Stimulus und einer höheren Steigerung der mikrozirkulatorischen Werte durch eine größere Menge an humoralen Faktoren, wie er von uns formuliert wurde, scheint demnach ausgeschlossen, sollte jedoch in einer weiterführenden Studie endgültig bewiesen werden, welche eine regelmäßige Blutabnahme zu den jeweiligen Zeitpunkten zur laborchemischen Bestimmung von Nitrit und NO beinhaltet.

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, in welcher die Steigerung des ischämischen Stimulus durch die ischämische Konditionierung mittels Blutleere im Vergleich zur Konditionierung mittels Blutsperrre untersucht wurde. Bisher veröffentlichte Arbeiten haben sich lediglich mit dem Einfluss der zur Konditionierung herangezogenen Organmasse als Einflussgröße auseinandergesetzt [6, 99]. Kolbenschlag et al. verglichen dabei die ischämische Konditionierung mittels Blutsperrre eines Armes mit der ischämische Konditionierung mittels Blutsperrre eines Beines und kamen zu dem Schluss, dass eine Steigerung der Effektororganmasse keinen positiven Einfluss auf die Mikrozirkulationssteigerung durch RIC hat [6]. Johnsen et al., die im Tiermodell die kardioprotektiven Wirkungen der Konditionierung mittels Ischämie eines Hinterbeins mit der Ischämie beider Hinterbeine verglichen, stellten ebenfalls fest, dass die Reduktion der Infarktgröße durch RIC nicht von der Masse des Effektororgans abhängig ist [99].

Es scheint wahrscheinlich, dass weder die Stärke des ischämischen Stimulus im Sinne der Blutleere noch die Steigung der Effektororganmasse die RIC-Effekte

bedeutend beeinflussen, sondern andere Faktoren, wie die Anzahl oder die Dauer der Zyklen die Wirksamkeit bestimmen. Nachfolgende Studien mit dem Ziel ein einheitliches RIC-Protokoll zu etablieren und die Wirkungen von RIC zu optimieren, sollten sich daher auf die Dauer und Anzahl der Zyklen konzentrieren.

Wie lange die Effekte durch RIC andauern, ist noch nicht abschließend geklärt. Als gesichert gilt das Auftreten der protektiven Effekte in zwei zeitlich unterschiedlichen Phasen: Der frühen Phase, welche für Minuten bis wenige Stunden nach ischämischer Konditionierung auftritt, sowie der späten Phase, die sich vermutlich 24 Stunden nach ischämischer Konditionierung entwickelt und für 48 Stunden andauert [84]. In bisherigen Studien zur Evaluation der RIC-Wirkung auf die kutane Mikrozirkulation beim Menschen erfolgten Nachmessungen für längstens 20 Minuten nach Abschluss des RIC-Protokolls, wobei signifikante Steigerungen von BF, SO₂ und rHb detektiert wurden [6]. Die vorliegende Studie ist die erste, in welcher in kontinuierlichen Abständen die Mikrozirkulation der Haut für eine Stunde nach Abschluss der Konditionierung beim Menschen untersucht wurde. Es zeigte sich, dass die mittlere Steigerung aller drei ermittelten mikrozirkulatorischen Parameter nach Abschluss des RIC-Protokolls zu keinem Zeitpunkt unter das Ausgangsniveau sinkt. Mit Ausnahme der letzten Messung des BF für die Gruppe der „Blutsperre“ (M17) sind dabei alle detektierten Werte beider Gruppen statistisch signifikant gegenüber der Ausgangsmessung erhöht. Auch der letzte Messzeitpunkt des BF für die Gruppe der „Blutsperre“ (M17) ist mit einer mittleren Steigerung von + 44 % deutlich erhöht und trotz nicht vorhandener statistischer Signifikanz klinisch relevant (BF „Blutsperre“ M17: + 44 %, $p = 0,105$). Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit den tierexperimentellen Ergebnissen von Johnsen et al., die kardioprotektive Effekte für 1,5 Stunden nach RIC-Applikation feststellen konnten [99]. Auch in einer Studie von Zitta et al. konnte gezeigt werden, dass Serum von Patienten, welches eine Stunde nach RIC-Applikation entnommen wurde, menschliche Darmzellen in einem in vitro Modell vor hypoxischen Schäden schützen kann [128]. Ob eine Steigerung der

kutanen Mikrozirkulation auch länger als eine Stunde nach Ende der RIC-Applikation auftritt, müssen weitere Studien zeigen.

4.2.3 Vergleich von direkter und indirekter Ischämie (IC vs. RIC)

Im Vergleich der direkten (IC, rechte Hand) und indirekten Ischämie (RIC, linke Hand) (vgl. Abbildung 7 [2.1.] und [2.2.]) zeigt sich für die beiden Gruppen ein vergleichbares Bild. Sowohl für die Gruppe der „Blutleere“ als auch der „Blutsperre“ ist zu erkennen, dass die mikrozirkulatorischen Parameter während den Ischämiephasen auf der Seite der direkten Ischämie abfallen und zeitgleich auf der Seite der indirekten Ischämie zunehmen. Dies kommt durch das Schließen der Blutdruckmanschette zustande und war zu erwarten. Die Zunahme auf der indirekten Seite wurde bereits diskutiert (Kapitel 4.2.2). In den zwischenliegenden Reperfusionphasen verhält es sich gegenläufig: Die BF-, SO₂- und rHb-Werte auf der direkten Seite steigen nach dem Öffnen der Druckmanschette wieder an, während sie auf der indirekten Seite zu Beginn der Reperfusion zunächst abnehmen. Die deutliche Zunahme auf der direkten Seite ist durch die reaktive Hyperämie nach Ischämie bedingt (vgl. Kapitel 4.2.1).

In der Reperfusionsphase nach Ende des RIC-Protokolls nähern sich die mikrozirkulatorischen Werte der direkten und indirekten Seite sowohl in der Gruppe der „Blutleere“ als auch der „Blutsperre“ einander an. Für den BF zeigt sich in der Gruppe der „Blutleere“ abgesehen von der letzten Messung (M17) ab Minute 70 (M13) kein signifikanter Unterschied zwischen direkter und indirekter Ischämie (M13: $Z = -1,39$, $p = 0,166$; M16: $Z = -0,69$, $p = 0,493$). Für die SO₂ in beiden Gruppen sowie die rHb in der Gruppe der „Blutleere“ sind die Effekte durch RIC eine Stunde nach Abschluss des RIC -Protokolls statistisch nicht mehr signifikant unterschiedlich (M17: SO₂ „Blutleere“: $Z = -1,20$, $p = 0,23$; SO₂ „Blutsperre“: $Z = -1,82$, $p = 0,069$; rHb „Blutleere“: $Z = -1,76$, $p = 0,078$). Nach ausgiebiger Literaturrecherche konnten wir keine vergleichbare Publikation finden, welche die Auswirkungen der direkten (IC) und indirekten Ischämie (RIC) bezüglich der kutanen Mikrozirkulation am selben Probanden direkt miteinander vergleicht – insbesondere in der Reperfusionsphase nach RIC-Applikation. Kharbanda et al. konnten in zwei aufeinander aufbauenden Studien an unterschiedlichen

Probanden zeigen, dass sowohl IC [124] als auch RIC [51] vor endothelialer Dysfunktion nach Ischämie und Reperfusion schützt. Analog konnte in tierexperimentellen Studien anderer Fachdisziplinen festgestellt werden, dass RIC zu vergleichbaren Ergebnissen wie IC führt [50, 97, 98]. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Konditionierung mittels RIC in der Endstrecke auch bezüglich der kutanen Mikrozirkulation an der Hand vergleichbare Effekte wie die Konditionierung mittels IC hervorruft. Positiv ist dabei, dass das Zielgewebe durch die Konditionierung mittels RIC keinem direkten Stress ausgesetzt werden muss und auch eine Konditionierung von Organen und Körperpartien möglich wird, an denen eine direkte Ischämie technisch nur schwer umzusetzen wäre (z. B. Körperstamm).

4.3 Einschränkungen und Ausblick

Die Fallzahl der vorliegenden Studie mit 25 Teilnehmern in jeder Gruppe ist relativ gering. Wenngleich signifikante Werte abgeleitet werden konnten, sollten die Ergebnisse in größeren Kollektiven bestätigt werden. Darüber hinaus sind zukünftige klinische Studien am Patienten notwendig, um einerseits die Wirkung von RIC auf die Mikrozirkulation transplantiertes Gewebe und andererseits die Wirksamkeit bezüglich der Verringerung I/R-bedingter Schäden zu untersuchen. Bei der Übertragung unserer Daten auf ein durchschnittliches älteres Patientenkollektiv mit Komorbiditäten muss mit Einschränkungen gerechnet werden. In der vorliegenden Studie wurden lediglich gesunde Probanden ohne Komorbiditäten und ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme untersucht. Das Durchschnittsalter unserer Probanden lag für die „Blutleere“ sowie die „Blutsperrung“ bei 26 Jahren („Blutleere“ $25,64 \pm 2,71$; „Blutsperrung“ $26,24 \pm 3,65$). Patienten die mittels Lappenplastiken versorgt werden, sind hingegen häufig durchschnittlich älter (im Schnitt 50 Jahre [129]), insbesondere wenn Komorbiditäten ursächlich für die zu deckenden Gewebedefekte sind (im Schnitt 64 Jahre [130]). Das Alter ist mit einer verminderten Elastizität der Gefäße verbunden und kann zu endothelialer Dysfunktion führen [131], was die Reaktivität gegenüber dem ischämischen Stimulus verringern könnte. Neben dem Alter könnten verschiedene Komorbiditäten und Medikamente Auswirkungen auf die Reaktivität gegenüber dem

ischämischen Stimulus haben. Denn Komorbiditäten wie z. B. Übergewicht, Diabetes und Arteriosklerose beeinträchtigen direkt die Mikrozirkulation und stören die Wundheilung [132, 133]. Protektive Effekte durch RIC bei Patienten mit Komorbiditäten wurden bisher nur in wenigen Studien untersucht, es ist jedoch wahrscheinlich, dass Komorbiditäten die protektiven Effekte durch RIC beeinflussen [134, 135], was bei der Übertragung unserer Daten in das klinische Setting beachtet werden muss. Auch konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß das Alter einen Einfluss auf das RIC hat.

Bei der Datenerhebung mittels dem zur Verfügung gestandenen O2C-Gerät müssen ebenfalls Einschränkungen erwähnt werden. Da das verwendete O2C-Gerät nur über eine Messsonde verfügt, musste diese für die Messungen an beiden Händen bei jedem Messzyklus versetzt werden. Dabei ist nicht sicher auszuschließen, dass es zu Bewegungsartefakten und Artefakten durch Druck der Messsonde auf das Gewebe gekommen ist sowie die Messpositionen minimal unterschiedlich ausgefallen sind. Durch das Anzeichnen der Sondenposition wurde versucht, dem bestmöglich entgegenzuwirken. Durch die Verwendung mehrerer Messsonden können kontinuierlich die mikrozirkulatorischen Parameter aufgezeichnet werden. Dies bietet den Vorteil einer noch genaueren Verlaufsbeurteilung sowie der Minimierung von Artefakten und sollte bei zukünftigen Studien bedacht werden. Generell stellt das O2C-Gerät jedoch eine etablierte, einfache und nicht-invasive Methode zur hämodynamischen Messung der lokalen kutanen Mikrozirkulation dar, die bereits vielfach in klinischen Studien ihre Anwendung fand [5-7, 95, 105-108].

Zusätzlich sollte bei künftigen Studien der empfundene Schmerzreiz durch das Anlegen des Tourniquets mittels Visuell Analogskala oder Numerischer Rating-Skala erhoben werden. So könnten weitere Informationen bezüglich eines möglichen schmerzgetriggerten Anstiegs des BF bereits in den Ischämiephasen gewonnen werden (vgl. [125, 126]).

4.4 Klinische Relevanz

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es sowohl durch die ischämische Konditionierung mittels „Blutleere“ als auch mittels „Blutsperrre“ zu einer signifikanten Steigerung der kutanen Mikrozirkulation an der Hand kommt. Ein größerer Effekt beim RIC durch den Einsatz einer Blutleere, wie in der Arbeitshypothese initial angenommen, konnte nicht gezeigt werden. Die allgemeine Steigerung der kutanen Mikrozirkulation durch RIC könnte insgesamt die Einheilung von Lappentransplantaten unterstützen und die Verlustrate von Fingerreplantationen verringern. Bei Lappenplastiken ist RIC im Sinne eines Prä- sowie Postconditionings denkbar. Bei Fingerreplantationen kommt unfallbedingt lediglich ein Post-Conditioning nach erfolgter Replantation infrage. Es muss in weiteren klinischen Studien an Patienten geklärt werden, welchen Einfluss RIC auf das Outcome von Lappenplastiken und Fingerreplantationen bei Patienten hat. Die vorliegende Studie kann als prospektive, randomisierte, klinische Studie an gesunden Probanden eine Grundlage für Folgestudien an Patienten darstellen. Des Weiteren konnte ein Fortschritt in der Entwicklung eines einheitlichen RIC-Protokolls erzielt werden, hinsichtlich der notwendigen Stärke des ischämischen Stimulus.

Als Nebenprodukt und außerhalb unserer Fragestellung ergibt sich eine klinische Bedeutung in Bezug auf das perioperative Management bei der Anwendung von Blutsperrre und -leere in der Extremitätenchirurgie. Da sich das Risiko postoperativer Hämatomme durch eine gezielte Blutstillung verhindern lässt und wir zeigen konnten, dass bereits 10 Minuten nach Öffnen einer Blutleere bzw. -sperrre ein deutlicher Abfall des gesteigerten BF zu verzeichnen ist, kann die Empfehlung zum Wundverschluss nach Öffnen des Tourniquets unterstützt werden.

4.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch RIC die kutane Mikrozirkulation an der Hand für mindestens eine Stunde nach Applikation gesteigert werden kann. Die Verbesserung der kutanen Mikrozirkulation zeigte sich sowohl durch die ischämische Konditionierung mittels „Blutleere“ als auch „Blutsperrre“. Die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Gruppen „Blutleere“ und „Blutsperrre“ lassen darauf schließen, dass die Stärke des ischämischen Stimulus, entgegen unserer Hypothese, keine statistisch signifikante Einflussgröße der RIC-Wirkung auf die kutane Mikrozirkulation darstellt. Folgestudien, mit dem Ziel die Wirkungen von RIC zu optimieren, sollten sich mitunter auf die Dauer und Anzahl der Zyklen anstelle der Stärke des ischämischen Stimulus konzentrieren. Weiterhin wurde deutlich, dass die Konditionierung mittels RIC in der Endstrecke über 60 Minuten bezüglich der kutanen Mikrozirkulation vergleichbare Effekte wie die Konditionierung mittels IC hervorruft. RIC stellt somit eine effektive Möglichkeit dar, die kutane Mikrozirkulation zu steigern, ohne das Zielgewebe direktem Stress durch die Konditionierung auszusetzen. Dies ist vor allem für stammnahe Lappenplastiken wie z. B. DIEP-Lappen zur Mammarekonstruktion von Vorteil. Ferner konnte gezeigt werden, dass RIC auch an der Hand eine Steigerung der kutanen Mikrozirkulation bedingt. Folgestudien sind notwendig, um die Wirkung von RIC auf die kutane Mikrozirkulation von Replantaten sowie Lappenplastiken im postoperativen Behandlungsverlauf zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Problemstellung und Ziel: Die Sicherstellung einer suffizienten mikrovaskulären Durchblutung stellt einen entscheidenden Faktor für das Outcome nach Replantation abgetrennter Finger sowie Deckung von Haut-Weichteil-Defekten mittels Lappenplastiken dar. Bedingt durch den Unfall bzw. die chirurgischen Maßnahmen kommt es unweigerlich zu Ischämiephasen, welche bei prolongierter Dauer zur Schädigung und Nekrose der Gewebezellen führen. Eine Möglichkeit die Toleranz von Gewebe gegenüber Episoden anhaltender Ischämie zu steigern, ist die Konditionierung mittels Remote Ischemic Conditioning (RIC). Der Grundgedanke hinter dieser Methode ist, die Widerstandsfähigkeit von Gewebe durch Applikation kurzer, reversibler und damit nicht-schädlicher Ischämie- und Reperfusionphasen zu erhöhen. Beim RIC erfolgt die Applikation der Ischämiephasen fern des eigentlichen Zielgewebes. Demgegenüber steht die direkte lokale Konditionierung (Ischemic Conditioning [IC]). Bisher veröffentlichte Arbeiten präsentieren sich mitunter heterogen bezüglich Art und Dauer der Ischämiephasen. Daher verglichen wir in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der Stärke des ischämischen Stimulus durch Konditionierung mittels Blutsperre im Vergleich zur Blutleere. Ferner verglichen wir die Effekte der lokalen ischämischen Konditionierung (IC) mit der zielortfernen ischämischen Konditionierung (RIC) und untersuchten wie lange die jeweiligen Effekte andauerten.

Methoden: Die Studie bediente sich eines Kollektivs von 50 gesunden Probanden, welche in die beiden Experimentalgruppen „Blutsperre“ und „Blutleere“ randomisiert wurden und insgesamt 3 Zyklen einer 10-minütigen Ischämie, gefolgt von einer 10-minütigen Reperfusion erhielten. Die Ischämie in der „Blutsperre“-Gruppe wurde durch ein Tourniquet induziert, welches am rechten Oberarm auf 250 mmHg aufgepumpt wurde. In der „Blutleere“-Gruppe wurde der Arm vor dem Schließen des Tourniquets zusätzlich mit einer Esmarch-Binde blutleer ausgewickelt, um einen stärkeren ischämischen Stimulus zu erzielen. Die Veränderungen in der kutanen Mikrozirkulation wurden non-invasiv mittels kombinierter Weißlicht-Spektroskopie und Laser-Doppler-Verfahren durch das O2C-Gerät (© Oxygen to see, LEA Medizintechnik, Giessen) an beiden Händen im Spatium interosseum metacarpi I detektiert. Analysiert wurden der relative

Blutfluss (BF), die relative Hämoglobinmenge (rHb) und die Sauerstoffsättigung (SO₂) in einer Messtiefe von 2 mm, was der kutanen Mikrozirkulation entspricht. Ausgangsmessungen wurden nach 15-minütiger Ruhephase durchgeführt, woran sich das RIC-Protokoll mit Ischämie- und Reperfusionszyklen anschloss. Über insgesamt 110 Minuten erfolgten regelmäßige Messungen der Mikrozirkulation – davon 60 Minuten nach Abschluss des RIC-Protokolls.

Ergebnisse: Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass sich für beide Gruppen im Vergleich zur Ausgangsmessung eine Steigerung aller drei mikrozirkulatorischen Werte (BF, SO₂ und rHb) durch sowohl IC als auch RIC erzielen lässt und BF, SO₂ und rHb nach Abschluss des RIC-Protokolls nicht unter das Ausgangsniveau fallen. Mit Ausnahme der letzten Messung des BF für die Gruppe der „Blutsperre“ an der indirekt konditionierten Hand sind dabei alle detektierten Werte beider Gruppen statistisch signifikant gegenüber der Ausgangsmessung gesteigert. Weiterhin wurde deutlich, dass die Konditionierung mittels RIC in der Endstrecke bezüglich der kutanen Mikrozirkulation vergleichbare Effekte wie die Konditionierung mittels IC hervorruft. Ein größerer Effekt beim RIC durch den Einsatz einer Blutleere, wie in der Arbeitshypothese initial angenommen, konnte nicht gezeigt werden.

Schlussfolgerungen: RIC stellt eine effektive Möglichkeit dar, die kutane Mikrozirkulation zu steigern, ohne das Zielgewebe direktem Stress durch die Konditionierung auszusetzen. Die gezeigte Steigerung der kutanen Mikrozirkulation über mindestens eine Stunde nach RIC-Applikation könnte die Einheilung von Lappentransplantaten unterstützen und die Verlustrate von Fingerreplantationen verringern. Es muss in weiteren klinischen Studien an Patienten geklärt werden, welchen Einfluss RIC auf das Outcome von Lappenplastiken und Fingerreplantationen hat. Da die Stärke des ischämischen Stimulus entgegen unserer Hypothese keine statistisch signifikante Einflussgröße der RIC-Wirkung auf die kutane Mikrozirkulation darstellt, kann diese in Folgestudien, mit dem Ziel die Wirkungen von RIC zu optimieren und ein einheitliches Protokoll zu entwickeln, vernachlässigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Blondeel, P.N., *Perforator Flaps: Anatomy, Technique, & Clinical Applications*. 2006: Quality Medical Pub.
2. Kerrigan, C.L. and M.A. Stotland, *Ischemia reperfusion injury: a review*. *Microsurgery*, 1993. 14(3): p. 165-75.
3. Sirotkovic-Skerlev, M., et al., *[Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury]*. *Lijec Vjesn*, 2006. 128(3-4): p. 87-95.
4. Heusch, G., et al., *Remote ischemic conditioning*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(2): p. 177-95.
5. Kraemer, R., et al., *Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation--a controlled prospective cohort study*. *BMC Surg*, 2011. 11: p. 32.
6. Kolbensschlag, J., et al., *Upper extremity ischemia is superior to lower extremity ischemia for remote ischemic conditioning of antero-lateral thigh cutaneous blood flow*. *Microsurgery*, 2015. 35(3): p. 211-7.
7. Kolbensschlag, J., et al., *Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps*. *Plast Reconstr Surg*, 2016. 138(5): p. 1089-1097.
8. Kanitakis, J., *Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. *Eur J Dermatol*, 2002. 12(4): p. 390-9; quiz 400-1.
9. Fritsch P., S.T., *Aufbau und Funktionen der Haut*. In: *Dermatologie Venerologie*. 2018: Springer, Berlin, Heidelberg.
10. Held, L., G. Metzler, and M. Schaller, *Histologische Strukturen der normalen Haut*, in *Histopathologie der Haut*, L. Cerroni, et al., Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 61-76.
11. Braverman, I.M., *The cutaneous microcirculation*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2000. 5(1): p. 3-9.
12. Sperandio, M. and R. Brandes, *Mikrozirkulation*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 241-256.
13. Davies, M.G. and P.O. Hagen, *The vascular endothelium. A new horizon*. *Ann Surg*, 1993. 218(5): p. 593-609.

14. Gavin, J. and S. Haunso, *Introduction to the Focused Issue: The Microcirculation as a Foundation of Cardiovascular Disease*. J Mol Cell Cardiol, 1998. 30(12): p. 2529-2530.
15. Granger, D.N., *Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease*. Microcirculation, 1999. 6(3): p. 167-78.
16. Fromm, M., *Transport in Membranen und Epithelien*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 22-37.
17. Michiels, C., *Physiological and pathological responses to hypoxia*. Am J Pathol, 2004. 164(6): p. 1875-82.
18. Hochachka, P.W., *Defense strategies against hypoxia and hypothermia*. Science, 1986. 231(4735): p. 234-41.
19. Tapuria, N., et al., *Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review*. J Surg Res, 2008. 150(2): p. 304-30.
20. Pohl, U. and C. de Wit, *Der Sauerstoff im Gewebe*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 365-375.
21. Pradka, S.P., et al., *Increased signs of acute rejection with ischemic time in a rat musculocutaneous allotransplant model*. Transplant Proc, 2009. 41(2): p. 531-6.
22. Percival, T.J. and T.E. Rasmussen, *Reperfusion strategies in the management of extremity vascular injury with ischaemia*. Br J Surg, 2012. 99 Suppl 1: p. 66-74.
23. Massberg, S. and K. Messmer, *The nature of ischemia/reperfusion injury*. Transplant Proc, 1998. 30(8): p. 4217-23.
24. Carden, D.L. and D.N. Granger, *Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury*. J Pathol, 2000. 190(3): p. 255-66.
25. Wang, W.Z., et al., *Acute microvascular action of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury*. Plast Reconstr Surg, 2005. 115(5): p. 1355-65.
26. Menger, M.D., D. Steiner, and K. Messmer, *Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow"*. Am J Physiol, 1992. 263(6 Pt 2): p. H1892-900.
27. Frangogiannis, N.G., et al., *Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion*. J Mol Cell Cardiol, 1998. 30(12): p. 2567-76.

28. Diener, A.M., et al., *The role of neutrophil membrane glycoprotein 150 (Gp-150) in neutrophil-mediated endothelial cell injury in vitro*. J Immunol, 1985. 135(1): p. 537-43.
29. Harlan, J.M., et al., *Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment*. J Clin Invest, 1981. 68(6): p. 1394-403.
30. Wu, M.Y., et al., *Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury*. Cell Physiol Biochem, 2018. 46(4): p. 1650-1667.
31. Ma, Z., et al., *Effects of non-surgical factors on digital replantation survival rate: a meta-analysis*. J Hand Surg Eur Vol, 2016. 41(2): p. 157-63.
32. Wei, F.C., et al., *Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps*. Plast Reconstr Surg, 2002. 109(7): p. 2219-26; discussion 2227-30.
33. Xiong, L., et al., *Free flaps for reconstruction of soft tissue defects in lower extremity: A meta-analysis on microsurgical outcome and safety*. Microsurgery, 2016. 36(6): p. 511-24.
34. Baumeister, S.P., et al., *A realistic complication analysis of 70 sural artery flaps in a multimorbid patient group*. Plast Reconstr Surg, 2003. 112(1): p. 129-40; discussion 141-2.
35. Kolbenschlag, J., et al., *Free tissue transfer in patients with severe peripheral arterial disease: functional outcome in reconstruction of chronic lower extremity defects*. J Reconstr Microsurg, 2013. 29(9): p. 607-14.
36. Giunta, R., A. Geisweid, and A. Feller, *Komplikationen nach freien Lappenplastiken: Verluste und Ergebnisse von Behandlungsmaßnahmen In: Hartel W. (eds) Panta Rhei — Umdenken — Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001.
37. Culliford, A.T.t., et al., *The fate of lower extremities with failed free flaps: a single institution's experience over 25 years*. Ann Plast Surg, 2007. 59(1): p. 18-21; discussion 21-2.
38. Im, M.J., et al., *Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps*. Ann Surg, 1985. 201(3): p. 357-9.
39. Reichenberger, M.A., et al., *Adipose derived stem cells protect skin flaps against ischemia-reperfusion injury*. Stem Cell Rev Rep, 2012. 8(3): p. 854-62.
40. Harder, Y., et al., *Improved skin flap survival after local heat preconditioning in pigs*. J Surg Res, 2004. 119(1): p. 100-5.

41. Cleveland, J.C., Jr., et al., *Preconditioning and hypothermic cardioplegia protect human heart equally against ischemia*. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(1): p. 147-52.
42. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer, *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. *Circulation*, 1986. 74(5): p. 1124-36.
43. Mounsey, R.A., C.Y. Pang, and C. Forrest, *Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992. 107(4): p. 549-52.
44. Wang, W.Z., et al., *Ischemic preconditioning versus intermittent reperfusion to improve blood flow to a vascular isolated skeletal muscle flap of rats*. *J Trauma*, 1998. 45(5): p. 953-9.
45. Carroll, C.M., et al., *Acute ischemic preconditioning of skeletal muscle prior to flap elevation augments muscle-flap survival*. *Plast Reconstr Surg*, 1997. 100(1): p. 58-65.
46. Zahir, K.S., et al., *Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model*. *Plast Reconstr Surg*, 1998. 102(1): p. 140-50; discussion 151-2.
47. Przyklenk, K., et al., *Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion*. *Circulation*, 1993. 87(3): p. 893-9.
48. Gho, B.C., et al., *Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue*. *Circulation*, 1996. 94(9): p. 2193-200.
49. Kuntscher, M.V., et al., *Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model*. *Microsurgery*, 2002. 22(6): p. 221-6.
50. Kuntscher, M.V., et al., *Ischemic preconditioning by brief extremity ischemia before flap ischemia in a rat model*. *Plast Reconstr Surg*, 2002. 109(7): p. 2398-404.
51. Kharbanda, R.K., et al., *Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo*. *Circulation*, 2002. 106(23): p. 2881-3.
52. Hausenloy, D.J. and D.M. Yellon, *Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application*. *Cardiovasc Res*, 2008. 79(3): p. 377-86.
53. Konstantinov, I.E., et al., *Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a *Katp* channel-dependent mechanism*. *Transplantation*, 2005. 79(12): p. 1691-5.

54. Dickson, E.W., et al., *Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence*. J Thromb Thrombolysis, 1999. 8(2): p. 123-9.
55. Dickson, E.W., et al., *Rabbit heart can be "preconditioned" via transfer of coronary effluent*. Am J Physiol, 1999. 277(6): p. H2451-7.
56. Li, J., et al., *MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning*. Basic Res Cardiol, 2014. 109(5): p. 423.
57. Hibert, P., et al., *Apolipoprotein a-I is a potential mediator of remote ischemic preconditioning*. PLoS One, 2013. 8(10): p. e77211.
58. Rassaf, T., et al., *Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning*. Circ Res, 2014. 114(10): p. 1601-10.
59. Hon, Y.Y., et al., *Characterization of erythrocytic uptake and release and disposition pathways of nitrite, nitrate, methemoglobin, and iron-nitrosyl hemoglobin in the human circulation*. Drug Metab Dispos, 2010. 38(10): p. 1707-13.
60. Li, Y.J., et al., *Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts*. Eur J Pharmacol, 1996. 311(2-3): p. 163-7.
61. Lu, R., Y.J. Li, and H.W. Deng, *Evidence for calcitonin gene-related peptide-mediated ischemic preconditioning in the rat heart*. Regul Pept, 1999. 82(1-3): p. 53-7.
62. Cai, Z.P., et al., *Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10*. Basic Res Cardiol, 2012. 107(4): p. 277.
63. Ding, Y.F., M.M. Zhang, and R.R. He, *Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits*. Sheng Li Xue Bao, 2001. 53(1): p. 7-12.
64. Dong, J.H., et al., *[Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]*. Sheng Li Xue Bao, 2004. 56(1): p. 41-6.
65. Donato, M., et al., *Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning*. Exp Physiol, 2013. 98(2): p. 425-34.
66. Liem, D.A., et al., *Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. 283(1): p. H29-37.

67. Schoemaker, R.G. and C.L. van Heijningen, *Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. 278(5): p. H1571-6.
68. Mastitskaya, S., et al., *Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones*. Cardiovasc Res, 2012. 95(4): p. 487-94.
69. Wong, G.T., et al., *Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation*. Life Sci, 2012. 91(17-18): p. 860-5.
70. Jensen, R.V., et al., *Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients*. Basic Res Cardiol, 2012. 107(5): p. 285.
71. Redington, K.L., et al., *Electroacupuncture reduces myocardial infarct size and improves post-ischemic recovery by invoking release of humoral, dialyzable, cardioprotective factors*. J Physiol Sci, 2013. 63(3): p. 219-23.
72. Steensrud, T., et al., *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, 2010. 299(5): p. H1598-603.
73. Shimizu, M., et al., *Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection*. Clin Sci (Lond), 2009. 117(5): p. 191-200.
74. Totzeck, M., *Concepts of hypoxic NO signaling in remote ischemic preconditioning*. World Journal of Cardiology, 2015. 7(10).
75. Pang, C.Y., et al., *Effector mechanism of adenosine in acute ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction*. Am J Physiol, 1997. 273(3 Pt 2): p. R887-95.
76. Addison, P.D., et al., *Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. 285(4): p. H1435-43.
77. Pang, C.Y., et al., *Role of ATP-sensitive K⁺ channels in ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction*. Am J Physiol, 1997. 273(1 Pt 2): p. H44-51.
78. Loukogeorgakis, S.P., et al., *Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism*. Circulation, 2007. 116(12): p. 1386-95.

79. Sharma, R., et al., *Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms*. Eur J Pharmacol, 2015. 768: p. 58-70.
80. Cordeiro, P.G., E. Santamaria, and Q.Y. Hu, *Use of a nitric oxide precursor to protect pig myocutaneous flaps from ischemia-reperfusion injury*. Plast Reconstr Surg, 1998. 102(6): p. 2040-8; discussion 2049-51.
81. Wang, W.Z., et al., *Initiation of microvascular protection by nitric oxide in late preconditioning*. J Reconstr Microsurg, 2000. 16(8): p. 621-8.
82. Kuntscher, M.V., B. Hartmann, and G. Germann, *Remote ischemic preconditioning of flaps: a review*. Microsurgery, 2005. 25(4): p. 346-52.
83. Kuntscher, M.V., et al., *Role of nitric oxide in the mechanism of preclamping and remote ischemic preconditioning of adipocutaneous flaps in a rat model*. J Reconstr Microsurg, 2003. 19(1): p. 55-60.
84. Loukogeorgakis, S.P., et al., *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, 2005. 46(3): p. 450-6.
85. Nandagopal, K., T.M. Dawson, and V.L. Dawson, *Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. 297(2): p. 474-8.
86. Konstantinov, I.E., et al., *The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans*. Physiol Genomics, 2004. 19(1): p. 143-50.
87. Pickard, J.M., et al., *Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop*. Basic Res Cardiol, 2015. 110(1): p. 453.
88. Redington, K.L., et al., *Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors*. Basic Res Cardiol, 2012. 107(2): p. 241.
89. Czigany, Z., et al., *Remote ischemic preconditioning protects the liver from ischemia-reperfusion injury*. J Surg Res, 2013. 185(2): p. 605-13.
90. Andreka, G., et al., *Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs*. Heart, 2007. 93(6): p. 749-52.
91. Keskin, D., et al., *Effects of Remote Ischemic Conditioning Methods on Ischemia-Reperfusion Injury in Muscle Flaps: An Experimental Study in Rats*. Arch Plast Surg, 2017. 44(5): p. 384-389.

92. Zhu, S.B., et al., *Remote preconditioning, perconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardio-protective properties in rat models*. Clinics (Sao Paulo), 2013. 68(2): p. 263-8.
93. Sogorski, A., et al., [*Remote Ischemic Conditioning - Endogenous Tissue Protection and its Possible Applications in Surgery*]. Zentralbl Chir, 2018. 143(1): p. 42-49.
94. Kuntscher, M.V., et al., *Late remote ischemic preconditioning in rat muscle and adipocutaneous flap models*. Ann Plast Surg, 2003. 51(1): p. 84-90.
95. Kolbensschlag, J., et al., *Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation*. Clin Hemorheol Microcirc, 2017. 66(3): p. 239-248.
96. Blond, L. and J.L. Madsen, *Exsanguination of the upper limb in healthy young volunteers*. J Bone Joint Surg Br, 2002. 84(4): p. 489-91.
97. Mansour, Z., et al., *Remote and local ischemic preconditioning equivalently protects rat skeletal muscle mitochondrial function during experimental aortic cross-clamping*. J Vasc Surg, 2012. 55(2): p. 497-505 e1.
98. Erling Junior, N., et al., *Local and remote ischemic preconditioning protect against intestinal ischemic/reperfusion injury after supraceliac aortic clamping*. Clinics (Sao Paulo), 2013. 68(12): p. 1548-54.
99. Johnsen, J., et al., *The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection*. Basic Res Cardiol, 2016. 111(2): p. 10.
100. Krug, A., *Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes: Methode des sogenannten O2C (oxygen to see)*. Phlebologie, 2006. 35(6): p. 12.
101. LEA Medizintechnik GmbH O2C (oxygen to see). 2016; Available from: <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm>.
102. Fox, P.M., et al., *White light spectroscopy for free flap monitoring*. Microsurgery, 2013. 33(3): p. 198-202.
103. Blanca, M.J., et al., *Non-normal data: Is ANOVA still a valid option?* Psicothema, 2017. 29(4): p. 552–557.
104. PN., B., *Perforator flaps: anatomy, technique, & clinical applications*. 2006, Quality Medical Pub.
105. Kneser, U., et al., *Zonal perfusion patterns in pedicled free-style perforator flaps*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014. 67(1): p. e9-17.

106. Beier, J.P., et al., *Decision-making in DIEP and ms-TRAM flaps: the potential role for a combined laser Doppler spectrophotometry system*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. 66(1): p. 73-9.
107. Held, M., et al., *Quantitative Analysis of Heel Skin Microcirculation Using Laser Doppler Flowmetry and Tissue Spectrophotometry*. Adv Skin Wound Care, 2019. 32(2): p. 88-92.
108. Wenger, A., et al., *Quantification of the vasodilatory effect of axillary plexus block. A prospective controlled study*. J Surg Res, 2017. 212: p. 153-158.
109. Ederer, I.A., et al., *Anesthesia of the conditioned limb does not abolish the remote ischemic conditioning stimulus on cutaneous microcirculation in humans*. Clin Hemorheol Microcirc, 2019.
110. Muller, J., M. Taebing, and R. Oberhoffer, *Remote Ischemic Preconditioning Has No Short Term Effect on Blood Pressure, Heart Rate, and Arterial Stiffness in Healthy Young Adults*. Front Physiol, 2019. 10: p. 1094.
111. Madias, J.E., *Sustained blood pressure lowering effect of twice daily remote ischemic conditioning sessions in a normotensive/prehypertensive subject*. Int J Cardiol, 2015. 182: p. 392-4.
112. Madias, J.E. and I. Koulouridis, *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, 2014. 176(3): p. 1076-7.
113. Madias, J.E., *Absence of a sustained blood pressure lowering effect of once daily remote ischemic conditioning sessions in a normotensive/prehypertensive subject*. Int J Cardiol, 2015. 184: p. 307-9.
114. Wood, J.E., J. Litter, and R.W. Wilkins, *The mechanism of limb segment reactive hyperemia in man*. Circ Res, 1955. 3(6): p. 581-7.
115. Himel, H.N., et al., *Effect of the timing of tourniquet release on postoperative hematoma formation: an experimental animal study*. Plast Reconstr Surg, 1989. 83(4): p. 692-700.
116. Polk, H.C., Jr. and A.A. Miles, *Enhancement of bacterial infection by ferric iron: kinetics, mechanisms, and surgical significance*. Surgery, 1971. 70(1): p. 71-7.
117. Mulliken, J.B. and N.A. Healey, *Pathogenesis of skin flap necrosis from an underlying hematoma*. Plast Reconstr Surg, 1979. 63(5): p. 725.
118. Acland, R., *Thrombus formation in microvascular surgery: an experimental study of the effects of surgical trauma*. Surgery, 1973. 73(5): p. 766-71.

119. Adanali, G., K. Ozer, and M. Siemionow, *Early and late effects of ischemic preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps*. *Plast Reconstr Surg*, 2002. 109(4): p. 1344-51.
120. Menger, M.D., et al., *Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox"*. *Am J Physiol*, 1992. 263(6 Pt 2): p. H1901-6.
121. Zhang, Y., et al., *Remote limb ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap by limiting oxidative stress*. *Acta Cir Bras*, 2016. 31(1): p. 15-21.
122. Moon, J.G., et al., *Postconditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap*. *Microsurgery*, 2008. 28(7): p. 531-7.
123. Leung, P.C., *An analysis of complications in digital replantations*. *Hand*, 1980. 12(1): p. 25-32.
124. Kharbanda, R.K., et al., *Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo*. *Circulation*, 2001. 103(12): p. 1624-30.
125. Jones, W.K., et al., *Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling*. *Circulation*, 2009. 120(11 Suppl): p. S1-9.
126. Rothenberger, J., et al., *Quantitative impact analysis of remote ischemic conditioning and capsaicin application on human skin microcirculation*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019. 71(3): p. 291-298.
127. Zografos, T.A., et al., *Effect of one-cycle remote ischemic preconditioning to reduce myocardial injury during percutaneous coronary intervention*. *Am J Cardiol*, 2014. 113(12): p. 2013-7.
128. Zitta, K., et al., *Serum from patients undergoing remote ischemic preconditioning protects cultured human intestinal cells from hypoxia-induced damage: involvement of matrix metalloproteinase-2 and -9*. *Mol Med*, 2012. 18: p. 29-37.
129. Bekara, F., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Perforator-Pedicled Propeller Flaps in Lower Extremity Defects: Identification of Risk Factors for Complications*. *Plast Reconstr Surg*, 2016. 137(1): p. 314-31.
130. Yoon, C.S., et al., *Keystone-Designed Perforator Island Flaps for the Coverage of Traumatic Pretibial Defects in Patients With Comorbidities*. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017. 16(4): p. 302-309.
131. Yavuz, B.B., et al., *Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects*. *Gerontology*, 2008. 54(3): p. 153-6.

132. Kantar, R.S., et al., *Diabetes is not associated with increased rates of free flap failure: Analysis of outcomes in 6030 patients from the ACS-NSQIP database*. *Microsurgery*, 2019. 39(1): p. 14-23.
133. Lee, Y.K., et al., *Analysis of multiple risk factors affecting the result of free flap transfer for necrotising soft tissue defects of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014. 67(5): p. 624-8.
134. Engbersen, R., et al., *Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study*. *Cardiovasc Diabetol*, 2012. 11: p. 124.
135. McCafferty, K., et al., *The challenge of translating ischemic conditioning from animal models to humans: the role of comorbidities*. *Dis Model Mech*, 2014. 7(12): p. 1321-33.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Hand-, Plastische-, Rekonstruktive- und Verbrennungschirurgie an der BG Unfallklinik Tübingen unter Betreuung von Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger und der Supervision von Prof. Dr. med. Jens Rothenberger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger. Das Konzept und die Ausführung wurden von Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger und mir entwickelt.

In die Messmethodik wurde ich von Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger eingearbeitet. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte eigenständig durch mich. Sämtliche Messungen, Dokumentationen und tabellarische Aufarbeitungen wurden eigenständig und ausschließlich von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.11.2020

Carola Rist

8 Veröffentlichungen

Publizierter Artikel im Rahmen dieser Dissertation:

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift werden aktuell durch mich zur Publikation in Form eines Artikels für ein wissenschaftliches Journal vorbereitet.

9 Anhang

9.1 Übersicht Literaturvergleich.

Bei allen aufgeführten Studien wurden mikrozirkulatorische Werte mittels O2C-Gerät gemessen.

N	Mittleres Alter [Jahre]	Messlokalisation	RIC-Protokoll	Ergebnisse im Vergleich zur Ausgangsmessung	
<p>Kraemer et al. (2011): <i>Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation - a controlled prospective cohort study</i> Fragestellung: Evaluation der akuten Effekte durch RIC auf die kutane Mikrozirkulation Ergebnis: Ischämische Konditionierung beeinflusst die kutane Mikrozirkulation fern des Applikationsortes. BF und SO₂ steigen signifikant durch RIC.</p>					
27	24 ± 4	Hebestelle ALT-Lappen	3 Zyklen à 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion 15 min Nachmessung	Maxima/Minima: BF: + 35 %* (letzte Reperfusion) SO ₂ : + 29 %* (letzte Reperfusion) rHb: - 16 %* (zweite Reperfusion) keine signifikanten Veränderung rHb in letzter Reperfusionsphase;	
<p>Kolbenschlag et al. (2015): <i>Upper extremity ischemia is superior to lower extremity ischemia for remote ischemic conditioning of antero-lateral thigh cutaneous blood flow</i> Fragestellung: Vergleich von Arm vs. Bein als Applikationsort der Ischämie Ergebnis: Sowohl die ischämische Konditionierung der oberen als auch der unteren Extremität verbessert die kutane Mikrozirkulation; RIC-Effekt durch Konditionierung an der oberen Extremität ist der unteren Extremität überlegen.</p>					
40	Gr. Arm: 26 ± 5 Gr. Bein: 24 ± 3	Hebestelle ALT-Lappen	3 Zyklen à 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion 10 min Nachmessung	Endpunkte Gruppe Arm: BF: + 95,1 %* SO ₂ : + 8,4 %* rHb: + 9,4 %*	Endpunkte Gruppe Bein: BF: + 27,9 %* SO ₂ : + 9,4 %* rHb: + 5,9 %*

N	Mittleres Alter [Jahre]	Messlokalisation	RIC-Protokoll	Ergebnisse im Vergleich zur Ausgangsmessung	
<p>Kolbenschlag et al. (2017):</p> <p>Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation</p> <p><u>Fragestellung:</u> Vergleich von u. a. 5 min Ischämie (Gr. III) vs. 10 min Ischämie (Gr. IV)</p> <p><u>Ergebnis:</u> Ein RIC-Protokoll, das drei Zyklen à zehn Minuten Ischämie enthält, ist Protokollen mit kürzeren Ischämieintervallen bezüglich der RIC-Wirkung auf die kutanen Mikrozirkulation überlegen.</p>					
60	Gr. III: 25 ± 2 Gr. IV: 25 ± 2	Hebestelle ALT-Lappen	3 Zyklen à Gr. III: 5 min Ischämie <u>vs.</u> Gr. IV: 10 min Ischämie und je 10 min Reperfusion 20 min Nachmessung	Endpunkte Gr. III: BF: + 38 %* SO2: + 8 %* rHb: + 9 %*	Endpunkte Gr. IV: BF: + 102 %* SO2: + 21 %* rHb: + 9 %*
<p>Ederer et al. (2019):</p> <p>Anesthesia of the conditioned limb does not abolish the remote ischemic conditioning stimulus on cutaneous microcirculation in humans</p> <p><u>Fragestellung:</u> Vergleich der RIC-Wirkung mit (Gr. A) und ohne (Gr. C) Regionalanästhesie (Plexus-Block)</p> <p><u>Ergebnis:</u> Trotz Regionalanästhesie kann ein signifikanter RIC-Stimulus induziert werden, obwohl seine Mikrozirkulationsreaktion im Vergleich zur Kontrolle abgeschwächt ist.</p>					
30	Gr. A: 36 ± 10 Gr. C: 38 ± 9	Mittelfinger	3 Zyklen à 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion 10 min Nachmessung	Endpunkte Gr. A: BF: + 50 %* SO2: + 0,26 % rHb: + 0,01 %	Endpunkte Gr. C: BF: + 89 %* SO2: - 3,26 % rHb: - 0,01 %

9.2 Relative Messdaten

Direkte Ischämie (rechte Hand) – Blutfluss (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	0,09	0,02	0,18	0,00	0,67	M1	0,08	0,05	0,08	0,00	0,30
M2	0,03	0,00	0,04	0,00	0,17	M2	0,04	0,02	0,05	0,00	0,23
M3	4,34	3,61	3,30	0,98	15,61	M3	5,08	4,07	3,17	1,00	13,80
M4	3,69	3,18	2,46	0,78	10,73	M4	2,92	1,87	2,66	1,03	12,25
M5	0,15	0,05	0,31	0,00	1,35	M5	0,12	0,09	0,15	0,00	0,67
M6	0,04	0,02	0,06	0,00	0,24	M6	0,05	0,03	0,07	0,00	0,27
M7	5,36	4,22	3,80	1,32	14,94	M7	5,86	4,46	4,20	1,19	17,45
M8	3,64	2,86	2,54	0,59	9,82	M8	2,83	2,38	1,83	0,95	9,00
M9	0,06	0,05	0,07	0,00	0,23	M9	0,14	0,07	0,19	0,00	0,87
M10	0,04	0,02	0,06	0,00	0,24	M10	0,06	0,04	0,09	0,00	0,41
M11	5,79	4,24	4,41	1,29	17,22	M11	5,64	4,13	4,03	1,07	17,64
M12	2,78	2,23	1,81	0,51	8,33	M12	2,48	1,88	1,58	0,88	7,73
M13	2,38	1,59	1,82	0,57	8,09	M13	2,15	1,50	1,47	0,52	6,45
M14	2,06	1,71	1,43	0,53	6,27	M14	2,06	1,44	1,78	0,48	8,09
M15	1,96	1,69	1,23	0,53	6,18	M15	1,96	1,62	1,62	0,33	6,70
M16	2,01	1,80	1,22	0,71	6,18	M16	2,20	1,59	1,89	0,42	8,33
M17	2,03	1,49	1,54	0,57	6,45	M17	2,37	1,43	2,32	0,37	10,58

Direkte Ischämie (rechte Hand) – Gewebesauerstoffsättigung (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	0,37	0,34	0,23	0,04	0,84	M1	0,82	0,78	0,22	0,45	1,35
M2	0,26	0,25	0,13	0,03	0,67	M2	0,14	0,07	0,18	0,00	0,66
M3	1,35	1,34	0,22	0,95	1,86	M3	1,41	1,36	0,19	1,07	1,81
M4	1,30	1,30	0,16	1,00	1,67	M4	1,30	1,24	0,18	1,05	1,79
M5	0,62	0,58	0,24	0,22	1,06	M5	0,83	0,79	0,30	0,41	1,63
M6	0,26	0,23	0,18	0,02	0,80	M6	0,12	0,06	0,26	0,02	1,32
M7	1,39	1,36	0,20	1,02	1,93	M7	1,43	1,47	0,20	1,07	1,81
M8	1,33	1,31	0,19	1,01	1,86	M8	1,35	1,33	0,18	1,05	1,83
M9	0,65	0,64	0,26	0,07	1,09	M9	0,92	0,89	0,25	0,52	1,63
M10	0,28	0,28	0,10	0,05	0,51	M10	0,16	0,07	0,24	0,02	1,05
M11	1,40	1,36	0,21	1,04	1,98	M11	1,44	1,42	0,21	1,11	1,83
M12	1,31	1,31	0,18	1,04	1,70	M12	1,35	1,29	0,18	1,10	1,79
M13	1,27	1,28	0,17	1,00	1,58	M13	1,32	1,28	0,16	1,10	1,73
M14	1,27	1,25	0,16	1,03	1,57	M14	1,31	1,27	0,17	1,07	1,77
M15	1,26	1,25	0,17	1,01	1,59	M15	1,30	1,30	0,17	1,00	1,71
M16	1,27	1,24	0,19	1,00	1,74	M16	1,31	1,26	0,18	1,05	1,75
M17	1,24	1,22	0,19	0,78	1,59	M17	1,29	1,26	0,19	1,00	1,81

Direkte Ischämie (rechte Hand) – relative Hämoglobinemenge (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	0,93	0,93	0,17	0,62	1,25	M1	0,98	0,96	0,08	0,81	1,10
M2	0,66	0,67	0,11	0,46	0,88	M2	0,93	0,92	0,12	0,75	1,19
M3	1,26	1,24	0,12	1,03	1,51	M3	1,31	1,30	0,09	1,13	1,51
M4	1,19	1,21	0,10	1,01	1,41	M4	1,16	1,14	0,11	0,98	1,49
M5	1,11	1,10	0,13	0,82	1,36	M5	1,04	1,03	0,13	0,81	1,30
M6	0,68	0,67	0,11	0,47	0,94	M6	0,96	0,98	0,12	0,76	1,14
M7	1,32	1,32	0,09	1,15	1,46	M7	1,33	1,33	0,12	1,13	1,65
M8	1,20	1,21	0,10	1,00	1,41	M8	1,19	1,18	0,10	1,03	1,42
M9	1,12	1,17	0,21	0,62	1,41	M9	1,09	1,07	0,14	0,80	1,32
M10	0,66	0,67	0,12	0,44	0,89	M10	0,93	0,92	0,15	0,62	1,19
M11	1,33	1,35	0,11	1,15	1,51	M11	1,32	1,36	0,14	1,09	1,56
M12	1,18	1,17	0,11	0,95	1,41	M12	1,17	1,15	0,10	1,03	1,42
M13	1,14	1,13	0,09	0,93	1,27	M13	1,16	1,13	0,08	1,03	1,29
M14	1,14	1,15	0,10	0,97	1,27	M14	1,16	1,15	0,09	0,98	1,37
M15	1,15	1,16	0,09	0,99	1,30	M15	1,14	1,16	0,11	0,84	1,30
M16	1,12	1,11	0,11	0,94	1,36	M16	1,14	1,13	0,11	0,92	1,40
M17	1,11	1,08	0,11	0,93	1,36	M17	1,12	1,12	0,12	0,84	1,49

Indirekte Ischämie (linke Hand) - Blutfluss (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	2,59	1,91	2,08	0,57	9,60	M1	1,70	1,57	0,88	0,69	5,13
M2	2,20	1,78	1,46	0,41	6,50	M2	1,48	1,24	1,07	0,45	6,09
M3	1,91	1,48	1,41	0,27	5,36	M3	1,18	0,95	0,61	0,41	2,82
M4	1,93	1,80	0,91	0,49	3,78	M4	1,33	1,33	0,54	0,45	2,38
M5	2,08	1,70	1,03	0,32	4,48	M5	1,25	1,22	0,57	0,37	2,63
M6	2,07	1,67	1,37	0,57	5,80	M6	1,38	1,24	0,66	0,47	2,82
M7	1,87	1,24	1,50	0,40	5,28	M7	1,18	1,22	0,46	0,45	1,89
M8	1,97	1,58	1,44	0,34	6,00	M8	1,28	1,29	0,50	0,47	2,06
M9	2,14	1,73	1,63	0,46	7,24	M9	1,34	1,21	0,72	0,56	3,18
M10	2,02	1,50	1,53	0,23	6,00	M10	1,40	1,29	0,71	0,37	3,18
M11	1,71	1,21	1,43	0,32	6,08	M11	1,31	1,13	0,67	0,65	3,00
M12	1,67	1,36	1,07	0,34	4,32	M12	1,34	1,21	0,77	0,39	3,45
M13	1,68	1,18	1,26	0,23	4,64	M13	1,34	1,38	0,64	0,45	3,45
M14	1,66	1,14	1,19	0,34	5,60	M14	1,36	1,21	0,67	0,49	3,00
M15	1,78	1,19	1,28	0,57	5,44	M15	1,34	1,23	0,64	0,57	3,18
M16	1,65	1,10	1,08	0,59	4,72	M16	1,49	1,32	0,96	0,47	4,71
M17	1,63	1,46	0,96	0,51	4,96	M17	1,44	1,13	1,31	0,34	7,00

Indirekte Ischämie (linke Hand) – Gewebesauerstoffsättigung (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	1,15	1,13	0,19	0,87	1,73	M1	1,04	1,00	0,19	0,74	1,49
M2	1,17	1,13	0,16	0,97	1,63	M2	1,09	1,10	0,08	0,91	1,22
M3	1,05	1,04	0,21	0,66	1,52	M3	1,01	1,00	0,21	0,81	1,86
M4	1,20	1,20	0,18	0,83	1,73	M4	1,16	1,13	0,20	0,92	1,86
M5	1,22	1,17	0,19	1,01	1,75	M5	1,11	1,08	0,19	0,88	1,67
M6	1,20	1,21	0,16	0,85	1,61	M6	1,16	1,13	0,14	0,93	1,65
M7	1,13	1,10	0,17	0,80	1,55	M7	1,05	1,04	0,18	0,79	1,56
M8	1,19	1,16	0,15	0,96	1,45	M8	1,16	1,12	0,15	0,92	1,68
M9	1,19	1,13	0,16	0,91	1,45	M9	1,08	1,11	0,14	0,77	1,35
M10	1,20	1,17	0,15	0,90	1,47	M10	1,21	1,16	0,19	0,91	1,84
M11	1,12	1,11	0,15	0,83	1,44	M11	1,11	1,08	0,20	0,81	1,65
M12	1,18	1,16	0,16	0,84	1,49	M12	1,17	1,18	0,19	0,75	1,78
M13	1,17	1,18	0,17	0,71	1,47	M13	1,16	1,16	0,17	0,73	1,54
M14	1,20	1,18	0,13	0,94	1,48	M14	1,16	1,19	0,16	0,87	1,62
M15	1,22	1,19	0,14	1,01	1,47	M15	1,16	1,19	0,17	0,73	1,57
M16	1,19	1,18	0,15	0,80	1,43	M16	1,22	1,21	0,20	0,78	1,73
M17	1,21	1,18	0,12	1,02	1,46	M17	1,21	1,21	0,20	0,85	1,70

Indirekte Ischämie (linke Hand) – relative Hämoglobinmenge (relativ)											
Blutleere						Blutsperre					
t	MW	MD	SD	Min	Max	t	MW	MD	SD	Min	Max
AM	1	1	0	1	1	AM	1	1	0	1	1
M1	1,05	1,03	0,10	0,89	1,34	M1	1,00	0,98	0,09	0,86	1,21
M2	1,07	1,05	0,09	0,93	1,32	M2	1,04	1,03	0,05	0,94	1,17
M3	1,02	1,00	0,10	0,87	1,25	M3	0,99	0,98	0,07	0,88	1,24
M4	1,10	1,09	0,09	0,96	1,27	M4	1,06	1,05	0,06	0,87	1,18
M5	1,11	1,12	0,10	0,95	1,30	M5	1,04	1,03	0,06	0,96	1,19
M6	1,12	1,13	0,09	0,93	1,26	M6	1,07	1,07	0,06	0,97	1,22
M7	1,06	1,09	0,10	0,85	1,21	M7	1,02	1,03	0,07	0,93	1,15
M8	1,11	1,11	0,11	0,92	1,31	M8	1,06	1,07	0,06	0,97	1,18
M9	1,11	1,14	0,13	0,88	1,31	M9	1,02	1,02	0,05	0,89	1,14
M10	1,11	1,11	0,11	0,88	1,28	M10	1,08	1,06	0,09	0,96	1,30
M11	1,05	1,03	0,12	0,77	1,30	M11	1,03	1,01	0,09	0,90	1,22
M12	1,09	1,09	0,12	0,80	1,27	M12	1,07	1,05	0,11	0,87	1,38
M13	1,08	1,09	0,10	0,86	1,28	M13	1,05	1,04	0,07	0,92	1,20
M14	1,08	1,10	0,10	0,84	1,25	M14	1,06	1,06	0,08	0,92	1,27
M15	1,09	1,11	0,10	0,84	1,25	M15	1,06	1,04	0,07	0,94	1,22
M16	1,08	1,09	0,09	0,85	1,23	M16	1,07	1,06	0,10	0,88	1,36
M17	1,06	1,08	0,11	0,79	1,21	M17	1,07	1,06	0,10	0,90	1,32

9.3 Identifikationsliste der Probanden

RIC: Blutsperre vs. Blutleere

No. _____

Name: _____

Vorname: _____

Geb. Datum: _____

Größe: _____

Gewicht: _____

Vorerkrankungen/Operationen obere Extremität:

- Raucher
- Nichtraucher

Untersucher: _____

Us. Datum: _____

- Blutsperre
- Blutleere

9.4 Protokoll zur Detektion der Kreislaufparameter

SpO₂ und Puls

Proband Nr. _____

Ausgangsmessung:	SpO ₂
	Puls
1. Messung	SpO ₂
	Puls
2. Messung	SpO ₂
	Puls
3. Messung	SpO ₂
	Puls
4. Messung	SpO ₂
	Puls
5. Messung	SpO ₂
	Puls
6. Messung	SpO ₂
	Puls
7. Messung	SpO ₂
	Puls
8. Messung	SpO ₂
	Puls
9. Messung	SpO ₂
	Puls
10. Messung	SpO ₂
	Puls
11. Messung	SpO ₂
	Puls
12. Messung	SpO ₂
	Puls
13. Messung	SpO ₂
	Puls
14. Messung	SpO ₂
	Puls
15. Messung	SpO ₂
	Puls
16. Messung	SpO ₂
	Puls
17. Messung	SpO ₂
	Puls

9.5 Aufklärung und Einwilligungserklärung

Blutsperre versus Blutleere – Auswirkungen auf die Mikrozirkulation der Haut und ihre Bedeutung für das Remote Ischemic Conditioning

Aufklärung und Einwilligung zur Studie

Sehr geehrter Interessent,
sehr geehrte Interessentin,

herzlichen laden wir Sie im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Blutsperre und Blutleere auf die Mikrozirkulation der Haut ein. Wir suchen 50 teilnahmeinteressierte männliche und weibliche Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, bei denen keine Kontraindikation für die Anlage einer Blutdruckmanschette vorliegen (z.B. vorbestehende Armvenenthrombose) oder eine frühere Operation/Verletzung im Bereich des Armes oder der Hand stattgefunden hat.

Einführung und wichtige Punkte

Die Durchblutung der Haut ist komplex und für die Chirurgie nicht nur hinsichtlich der Wundheilung, sondern auch bei der Einheilung von wieder angenähten Gliedmaßen oder bei Lappenplastiken zur Defektdeckung großer Wunden ein wichtiges Thema.

Aus diesem Grund sollen in der folgenden Studie verschiedene Durchblutungsparameter an der Haut gemessen werden. Hierzu wird unter kontrollierten Bedingungen gezielt eine vorübergehende Gefäßerweiterung oder Gefäßverengung hergestellt. Dies wird durch Anlage einer Oberarmblutsperre bzw. –blutleere mittels Blutdruckmanschette erreicht.

Mit dieser Studie sollen Erkenntnisse zur Hautdurchblutung am Gesunden gewonnen werden, um später Rückschlüsse auf die Vorgänge bei Patienten z.B. nach Fingerreplantation ziehen zu können.

Auch soll mit den Daten künftig ein Protokoll erarbeitet werden, das an Patienten angewendet wird, um das Gewebe optimal auf eine Lappenplastik zur Defektdeckung vorzubereiten.



Studienleiter: PD Dr. med. Jens Rothenberger
Verantwortliche Ärztin: Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger
Durchführende Studentin: cand. med. Carola Rist

Hand-, Plastische-, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie an der BG Unfallklinik
Eberhard Karls Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. A. Dalgeler)
Schnarrenbergstraße 95
72076 Tübingen



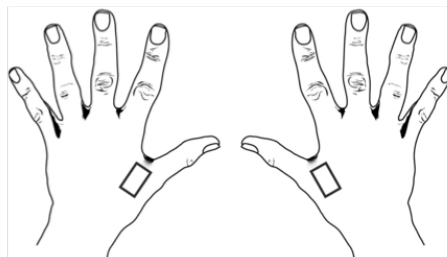
1

Studiendurchführung

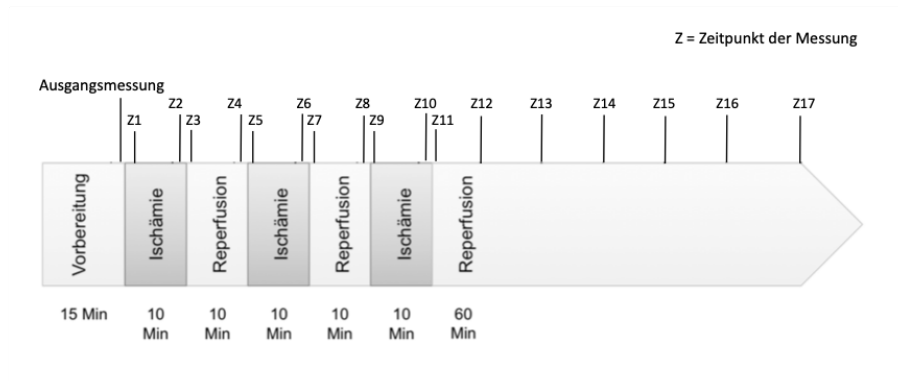
Vor Beginn der studienbedingten Maßnahmen findet ein ausführliches Aufklärungsgespräch, eine Aufnahmeuntersuchung zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die schriftliche Unterzeichnung der Einwilligungserklärung statt. Wir bitten Sie am Studientag vor Beginn der Messungen auf Koffein, Nikotin sowie größere sportliche Betätigung zu verzichten und bequeme Kleidung mit kurzen Ärmeln zu tragen. Wenn Sie bei uns eintreffen, erfolgt zunächst eine 15-minütige Vorbereitungsphase in der Sie die Untersuchungsposition (auf dem Rücken liegend mit aufgestellten Füßen) einnehmen und die Blutdruckmanschette am linken Oberarm angelegt wird. Eine Hälfte der Probanden erhält eine Blutsperre, die andere Hälfte eine Blutleere – hierzu wird vor dem Aufblasen der Blutdruckmanschette der Arm blutleer ausgewickelt. Die Zuteilung in die Studiengruppe erfolgt zufällig.

Nun folgen 3 Zyklen der Ischämie und Reperfusion von jeweils 10 Minuten. Das bedeutet, dass die Blutdruckmanschette auf 250mmHg wie beim Blutdruckmessen aufgeblasen wird und der Druck für 10 Minuten gehalten wird. Dies bewirkt einen vorübergehenden unschädlichen Durchblutungsausfall des Armes, was als Ischämie bezeichnet wird. Danach wird der Druck abgelassen, wodurch der Arm wieder durchblutet wird (Reperusionsphase). Nach jeweils einer 10-minütigen Pause erfolgen 2 weitere Zyklen. Mit Hilfe einer Sonde, welche an 2 Messpunkten der Hand aufgelegt ist, wird nun alle 5 Minuten die Durchblutungsmessungen durchgeführt.

Die Messpunkte sind:
radialer Handrücken
zwischen 1. und 2. Mittelhandknochen
der rechten sowie linken Hand



Eine Messung pro Messpunkt dauert ca. 10 Sekunden, der gesamte Messvorgang ca. 2 Stunden.



Parallel zu der Messung an den Händen, erfolgt eine kontinuierliche Überwachung der Sauerstoffsättigung. Als Sauerstoffsättigung wird die Beladung der roten Blutkörperchen mit Sauerstoff bezeichnet. Zur Erfassung der Sauerstoffsättigung wird ein Clip an einer der Fußzehen angebracht, was nicht schmerzhaft ist.

Risiken und Nebenwirkungen

Während die Blutdruckmanschette aufgeblasen ist, spüren Sie einen starken Druck am Oberarm. Nachdem die Manschette eröffnet wird, kann es zu einem Kribbeln im Arm führen. Die Maßnahmen der Blutsperre und Blutleere werden im klinischen Alltag täglich angewendet und sind, bis auf die vorübergehenden bereits oben beschriebenen Effekte, ohne Nebenwirkungen. Die Durchblutungsmessung mit der Sonde selbst ist schmerzlos.

Hinweis

Die Teilnahme an der Studie beruht auf Freiwilligkeit. Eine Nichtteilnahme und jederzeitige Möglichkeit des Widerrufs ohne Angabe von Gründen ist möglich. Während der Messung kann die Durchführung jederzeit abgebrochen werden – in diesem Fall werden Sie aus der Studie ausgeschlossen. Aus dem Widerruf bzw. dem Abbruch der Studie ergeben sich keine Nachteile im Hinblick auf eine spätere Behandlung in der Klinik.

Bestätigung der Vertraulichkeit

Die ärztliche Schweigepflicht wird uneingeschränkt beachtet. Der vertrauliche Umgang mit allen Daten wird garantiert. Die Weitergabe und Veröffentlichung der Daten in Fachzeitschriften und Vorträgen erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form. Die pseudonymisierten Daten werden auf elektronischen Speichermedien gesichert. Die Personendaten werden vertraulich behandelt und für Dritte unzugänglich und getrennt von den Untersuchungsergebnissen aufbewahrt. Lediglich der Studienleiter sowie die Studienärzte haben Zugang. Die Personendaten werden ausschließlich in Papierform dokumentiert und sicher verwahrt. Nach Beendigung der Studie werden die personenbezogenen Daten vernichtet.



Studienleiter: PD Dr. med. Jens Rothenberger
Verantwortliche Ärztin: Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger
Durchführende Studentin: cand. med. Carola Rist

Hand-, Plastische-, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie an der BG Unfallklinik
Eberhard Karls Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. A. Daigeler)
Scharrenbergstraße 95
72076 Tübingen



Einwilligungserklärung

Ich, _____, wurde vom Studienarzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung zur Durchblutungsmessung der Haut am radialen Handrücken zwischen 1. und 2. Mittelhandknochen informiert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Der Studienarzt hat mich über die, durch die Teilnahme an der Studie verbundenen, Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich diese Zustimmung jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss im Hinblick auf eine spätere Behandlung in der Klinik nachteilig für mich auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert und im Rahmen von Vorträgen und wissenschaftlichen Arbeiten veröffentlicht werden. Im Falle meines Widerrufs zur Studienteilnahme werden meine Daten gelöscht.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von persönlichen Daten und ihrer Weitergabe zur Überprüfung durch den Studienleiter einverstanden bin.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Ort und Datum

Unterschrift des Probanden

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes
bzw. der durchführenden Studentin



Studienleiter: PD Dr. med. Jens Rothenberger
Verantwortliche Ärztin: Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger
Durchführende Studentin: cand. med. Carola Rist

Hand-, Plastische-, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie an der BG Unfallklinik
Eberhard Karls Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. A. Daigeler)
Schwarrenbergstraße 95
72076 Tübingen



10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zunächst gebührt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Jens Rothenberger und Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung. Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger stand mir als direkte Ansprechpartnerin und Mentorin – selbst bei kurzfristigen Fragen und Problemen, stets direkt und unkompliziert helfend zur Seite. Dafür möchte ich ganz herzlich danken.

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Daniela Unseld der Firma ulrich medical für die kostenlose Bereitstellung des Blutsperregerätes Elsa.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Probanden und Probandinnen, ohne deren Bereitschaft zur Studienteilnahme diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Ferner möchte ich Tobias Fehrenbach und Franziska Müller für ihre hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht dieser Arbeit danken.

Abschließend bedanke ich mich bei Marcus Björk und meiner Familie für die persönliche Unterstützung und Motivation.