

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

**Einfluss des Geschlechts und der Einnahme von
hormoneller Kontrazeption auf das Ausmaß des Effekts
des Remote Ischemic Conditionings**

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

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

**vorgelegt von
Vollmer, Jessica
2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Kolbenschlag

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Henes

Tag der Disputation: 06.03.2024

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Überblick.....	1
1.2 Lappenplastiken.....	2
1.2.1 Formen der Lappenplastik.....	3
1.2.2 Komplikationen bei Lappenplastiken.....	4
1.3 Haut und ihre Mikrozirkulation.....	5
1.3.1 Aufbau der Haut.....	5
1.3.2 Mikrozirkulation der Haut.....	6
1.4 Ischämie- und Reperfusionsschaden.....	7
1.4.1 Ischämie.....	7
1.4.2 Reperfusion.....	8
1.5 Remote Ischemic Conditioning.....	9
1.5.1 Entwicklung.....	9
1.5.2 Mechanismus.....	10
1.5.3 Konzepte.....	14
1.5.4 Anwendungsgebiete.....	16
1.6 Geschlechtsdifferenzen der Mikrozirkulation.....	17
1.7 Zielsetzung und Forschungsfrage.....	18
2. Material und Methoden.....	20
2.1 Studienpopulation.....	20
2.1.1 Beschreibung Studienpopulation.....	20
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.1.3 Rekrutierung.....	20
2.1.4 Poweranalyse und Fallzahl.....	21
2.1.5 Abbruchkriterien.....	21
2.2 Ablauf und Durchführung.....	21
2.2.1 Vorbereitungen.....	21
2.2.2 Messablauf.....	23

2.3 Messapparatur und Hilfsmittel.....	23
2.3.1 Messwerte des O2C-Gerätes	24
2.3.2 Messprinzip.....	26
2.4 Datenauswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Demografische Daten der Probanden.....	29
3.2 Mikrozirkulation	31
3.2.1 Direkte Ischämie – Handelektrode.....	31
3.2.2 RIC-Effekt – Oberschenkelelektrode.....	36
4. Diskussion.....	48
4.1 Probanden.....	49
4.2 Methodik.....	51
4.3 Einschränkungen.....	52
4.4 Mikrozirkulation	55
4.5 Ausblick.....	63
4.6 Schlussfolgerung.....	64
5. Zusammenfassung	65
6. Literaturverzeichnis.....	67
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	77
8. Anhang.....	78
8.1 Rundmail zur Beschreibung der Studie.....	78
8.2 Einwilligungserklärung.....	79
8.3 Anamnesebogen.....	80
9. Danksagung	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formen der Lappenplastiken

Abbildung 2: Schichtaufbau der Haut

Abbildung 3: Mechanismus des Remote Ischemic Conditioning

Abbildung 4: RIC-Konzept mit Zeitpunkten der Konditionierung

Abbildung 5: Aufbau der Untersuchung mit Proband und O2C-Gerät

Abbildung 6: Ablauf des RIC-Protokolls

Abbildung 7: Monitor des O2C-Geräts

Abbildung 8: Darstellung des Messprinzips des O2C-Geräts (von LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen)

Abbildung 9: Veränderung des Blutflusses der Hand im Verlauf (Ischämienachweis)

Abbildung 10: Veränderung der Gewebesauerstoffsättigung der Hand im Verlauf (Ischämienachweis)

Abbildung 11: Veränderung der relativen Hämoglobinmenge der Hand im Verlauf (Ischämienachweis)

Abbildung 12: Veränderung des Blutflusses des Oberschenkels im Verlauf

Abbildung 13: Vergleich von Baseline und post-Wert des Blutflusses des Oberschenkels

Abbildung 14: Veränderung der Gewebesauerstoffsättigung des Oberschenkels im Verlauf

Abbildung 15: Vergleich von Baseline und post-Wert der Gewebesauerstoffsättigung des Oberschenkels

Abbildung 16: Veränderung der relativen Hämoglobinmenge des Oberschenkels im Verlauf

Abbildung 17: Vergleich von Baseline und post-Wert der relativen Hämoglobinmenge des Oberschenkels

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten der Probanden

Tabelle 2: Flow der Hand im Gruppenvergleich (Ischämienachweis)

Tabelle 3: SO₂ der Hand im Gruppenvergleich (Ischämienachweis)

Tabelle 4: rHb der Hand im Gruppenvergleich (Ischämienachweis)

Tabelle 5: Flow des Oberschenkels im Gruppenvergleich über die Zeit
(prognostizierter RIC-Effekt)

Tabelle 6: SO₂ des Oberschenkels im Gruppenvergleich über die Zeit
(prognostizierter RIC-Effekt)

Tabelle 7: rHb des Oberschenkels im Gruppenvergleich über die Zeit
(prognostizierter RIC-Effekt)

Tabelle 8: Demografischer Vergleich

Abkürzungsverzeichnis

A.	(lat.) Arteria (Arterie)
ALT	(engl.) anterolateral thigh (Anterolateraler Oberschenkellappen)
ANOVA	(engl.) Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ANCOVA	(engl.) Analysis of Covariance (Covarianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
AU	(engl.) arbitrary units (Arbiträre Einheiten)
BF	(engl.) Bloodflow (relativer Blutfluss in der Mikrozirkulation)
BMI	Body-Mass-Index in [kg/m ²]
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d	Cohen's d
et al.	(lat.) et alii/aliae/alia – und andere
H ⁺	Wasserstoffionen
HDL	High Density Lipoprotein
IC	Ischemic Conditioning
IR	Ischämie-Reperfusion
J	Jahre
K ⁺	Kaliumionen
kg	Kilogramm
M	(engl.) mean (Mittelwert)
m ²	Quadratmeter
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mPTP	(engl.) Mitochondrial permeability transition pore (mitochondriale Permeabilitätsübergangspore)
N.	(lat.) Nervus (Nerv)
n. Chr.	nach Christus
Na ⁺	Natriumionen
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
O2C-Gerät	Oxygen to See (LEA, Medizintechnik, Gießen)
φ	Phi-Koeffizient
η _p ²	Partial Eta Squared
p	p-Wert
Patient	Patient/in
Proband	Proband/in
rHb	Relative Hämoglobinmenge in der Mikrozirkulation in [AU]
RIC	Remote Ischemic Conditioning
RISK	(engl.) Reperfusion injury salvage kinase
ROS	Sauerstoffradikale
SD	(engl.) Standard Deviation (Standardabweichung)
SEM	(engl.) Standard Error of the Mean (Standardfehler)
SO ₂	Gewebesauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation in [%]
t	(engl.) time (Zeit)
v.Chr.	vor Christus
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Überblick

Die ausreichende Durchblutung unseres Körpers ist eine Grundvoraussetzung, um uns Menschen am Leben zu halten. Wird diese Durchblutung eingeschränkt oder gar komplett unterbrochen, kommt es zu Gewebeschäden durch Hypoxie und folglich zum Gewebeuntergang. Dies kann durch degenerative Prozesse mit Verschluss eines zuführenden Gefäßes und nachfolgender Minderperfusion verursacht werden (Kuriakose and Xiao, 2020), wie es z. B. beim Schlaganfall oder Herzinfarkt der Fall ist (Benjamin et al., 2017), es kann jedoch auch während und nach Operationen zu einer Minderversorgung eines Gewebes mit Sauerstoff kommen und letztendlich zum Untergang des Gewebes. Deshalb ist die ausreichende Gewebedurchblutung ein zentrales Thema der Medizin und stellt in der Chirurgie die Grundlage für die Wundheilung und Regeneration nach Operationen dar. Es hat sich gezeigt, dass jedoch nicht nur die fehlende Durchblutung eine Gewebeschädigung hervorrufen kann, sondern auch die anschließende Reperfusion nach einer Ischämie selbst, z.B. im Zuge einer Thrombolyse, einer Thrombektomie im Rahmen einer Herzkatheterisierung, zu einem erheblichen Gewebeschaden führen kann (Murata et al., 1992) (Kerrigan and Stotland, 1993). Dieser Mechanismus wird als Ischämie-Reperfusionsschaden (IR) bezeichnet. (Carden and Granger, 2000)

In unserer alternden Gesellschaft nimmt das Patientenalter stetig zu, wodurch es vermehrt zu Erkrankungen mit akuter oder chronischer Minderperfusion kommt (Benjamin et al., 2017). Daher kommt der Erforschung von Präventionen und Therapien dieser Erkrankungen eine zentrale Bedeutung zu und es kommt der Wunsch auf, das biologische Limit zu verschieben und die Gewebepерfusion im Alter zu verbessern (Üstün et al., 2017).

Die Plastische Chirurgie hat sich durch den zunehmenden Einsatz von Techniken der Mikrochirurgie und der Einführung von komplexen Lappenplastiken in ihren rekonstruktiven Möglichkeiten maßgeblich weiterentwickelt. Ein großes Problem stellt jedoch die durch Ischämie bedingte Gewebeschädigung nach Lappenplastiken mit Gefahr des Transplantatverlustes dar (Wang et al., 2011a). Trotz Verbesserung der chirurgischen Techniken, der verwendeten Instrumente und des verbesserten Verständnisses der zugrundeliegenden Pathologie, kommt es je nach Literatur noch zu einem vollständigen oder partiellen Lappenverlust in bis zu 10 % der Fälle (Qian et

al., 2018) (Wong et al., 2015) (Gong et al., 2018) (Zhang et al., 2015). Die häufigste Ursache dafür stellt die postoperative Durchblutungsstörung dar (Kolbenschlag et al., 2013). Aus diesem Grund wurden verschiedene Techniken entwickelt, um die Perfusion von transplantiertem Gewebe zu verbessern. Optimalerweise sollte die Technik nicht-invasiv applizierbar sein, kostengünstig, zeiteffektiv und einfach anzuwenden sein. Ein Verfahren, welches diese Voraussetzungen erfüllt, ist das Remote Ischemic Conditioning (RIC) (Heusch et al., 2015). Bei diesem Verfahren werden einem isolierten Bereich des Körpers wiederholt gezielte, kurze, unschädliche Ischämiephasen zugeführt mit einer anschließenden Reperfusion des Gewebes. Es hat sich gezeigt, dass durch die Aktivierung körpereigener Signalwege ein protektiver Effekt gegenüber IR-Schäden erzeugt werden kann, auch fernab des eigentlich konditionierten Gebiets (Przyklenk et al., 1993). Die genauen Mechanismen und Signalwege sind jedoch noch nicht vollständig verstanden.

Ziel dieser Arbeit war es, die zugrundeliegenden Mechanismen des RICs hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren zu untersuchen. Im Vordergrund stand vor allem die Frage nach einem möglicherweise unterschiedlichen Ansprechen auf die Konditionierung abhängig vom Geschlecht. Zusätzlich wurde untersucht, ob die Einnahme von hormoneller Kontrazeption zu einem gesteigerten Ansprechen von RIC führt. Dies soll dazu beitragen, im weiteren Verlauf Protokolle zum Einsatz im klinischen Alltag insbesondere in der Plastischen Chirurgie bei der Transplantation von freien Lappenplastiken erarbeiten zu können.

1.2 Lappenplastiken

Die Plastische Chirurgie beschäftigt sich schon seit Jahrtausenden mit der Wiederherstellung von Funktion und Form des menschlichen Körpers nach Körperdefekten. Dabei werden Lappenplastiken verwendet, um Defekt-Rekonstruktionen zu ermöglichen. Bei einer Lappenplastik handelt es sich um ein vaskularisiertes Transplantat, welches aus unterschiedlichen Gewebearten wie Haut, Muskulatur, Faszie, Fett oder Lymphknoten bestehen kann. Mit der stetigen Weiterentwicklung der Medizin hat sich auch in der Plastischen Chirurgie in den letzten Jahrzehnten vieles verändert. Durch das zunehmende mikrochirurgische Operieren wurde es möglich, neue und komplexe Lappenplastiken im klinischen Alltag zu etablieren und z.B. mithilfe freier Lappenplastiken nahezu jede Wunde zu decken und Gewebe rekonstruieren zu können (Goodman, 1988), (Olivari, 2004).

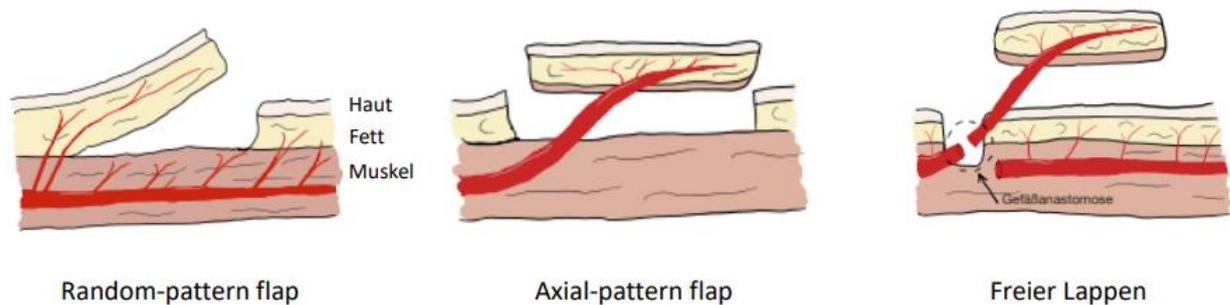
1.2.1 Formen der Lappenplastik

Es gibt verschiedene Formen der Lappenplastik, die nach unterschiedlichen Gesichtspunkten unterteilt werden können, wie z.B. nach Art ihrer Gefäßversorgung oder nach ihrer Verbindung zur Entnahmestelle. Dabei unterscheidet man bei den lokalen Lappenplastiken den „Random pattern flap“, bei dem eine Lappenplastik ohne definiert versorgendes Gefäß transplantiert wird und zum anderen den „Axial pattern flap“, bei dem das Transplantat mit einem definiert versorgenden Gefäß transplantiert wird. Die „Random pattern flaps“ werden durch den subdermalen Gefäßplexus versorgt und müssen ein bestimmtes Verhältnis von Lappenbasis zu Lappenlänge haben (meist 1:2), um Durchblutungsstörungen zu vermeiden. Im Verlauf bilden sich neue Gefäße aus, die das Transplantat versorgen. Beim „Axial pattern flap“ gibt es ein definiertes Gefäß zur Versorgung des Transplantates, meist ein größeres Gefäß (z.B. die A. radialis beim Radialis-Lappen), welches longitudinal durch die Lappenplastik verläuft und das Transplantat versorgt. Zusätzlich kommt es auch bei dieser Art von Lappenplastik zur Neuausbildung von kleinen Gefäßen für die Gewebepерfusion. Der Vorteil des „Axial pattern flaps“ ist, dass das starre Verhältnis von Lappenlänge zu Breite, welches beim „Random pattern flap“ eingehalten werden muss, aufgelockert werden kann und nun wesentlich längere Lappen gehoben werden können. Die lokalen Lappenplastiken können zudem nach Art der Lappenverlagerung eingeteilt werden in Rotationslappen, Transpositions-lappen und Verschiebelappen. Neben den lokalen Lappenplastiken gibt es auch regionale, gestielte Lappenplastiken und den freien Gewebettransfer, auch „freie Lappenplastik“ genannt. Bei der regional gestielten Lappenplastik wird Gewebe mit der dazugehörigen Blutversorgung (Lappenstiel) freipräpariert und an einen nahe gelegenen Defekt geschwenkt (z.B. Latissimus-Dorsi-Lappen unter Belassen der A. thoracodorsalis vom Rücken zur Brust). Die blutversorgenden Gefäße werden dabei nicht durchtrennt. Bei der freien Lappenplastik findet eine Durchtrennung der versorgenden Gefäße mit anschließender mikrochirurgischer Anastomosierung dieser an die Empfängerstelle statt. Dadurch ist es möglich, größere Defekte zu versorgen, bei welchen sich kein geeignetes Gewebe in nächster Nähe befindet (Bingöl, 2014) (Schiergens, 2018). Eine Weiterentwicklung dessen stellt die Perforatorlappenplastik dar, welche sowohl lokal als auch frei verwendet werden kann. Perforatoren sind kleine Gefäße, die aus tiefer gelegenen Gefäßen entspringen und durch einen Muskel bis zur Haut ziehen. Dadurch kann der

Muskel in situ belassen werden und es kommt zu einem kleineren Hebedefekt (Blondeel et al., 2003).

Abbildung 1

Dargestellt sind die unterschiedlichen Formen der Lappenplastiken mit ihrer jeweiligen Perfusion



1.2.3 Komplikationen bei Lappenplastiken

Um Komplikationen nach der Operation zu vermeiden, ist ein Lappenmonitoring, das heißt, die stetige Überwachung von Patient und Lappenplastik, unverzichtbar. Zum Lappenmonitoring gehört, die Rekapillarisation des Hautareals, die Temperatur, die Farbe und den Umfang in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit, den Gefäßstiel mittels Dopplersonographie und die Kapillardurchblutung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie zu überprüfen, was jedoch nicht regelhafte Anwendung im klinischen Alltag findet (Hölzle et al., 2006) (Rothenberger et al., 2013). Trotz Weiterentwicklung der chirurgischen Möglichkeiten, des Monitorings und des Verständnisses der Anatomie und Pathophysiologie von Erkrankungen, kommt es doch regelmäßig zu Komplikationen nach der Operation. Postoperative Durchblutungsstörungen stellt dabei die Hauptursache für Komplikationen dar. Zu Perfusionsproblemen kann es durch Okklusion des arteriellen Zuflusses kommen, durch Thromben oder undurchlässige Anastomosen. Jedoch weitaus häufiger werden die Durchblutungsstörungen durch venöse Abflussprobleme verursacht wie z.B. durch venöse Thromben, erhöhten Gewebedruck, Hämatome oder Infektionen (Chiu et al., 2017). Die Folge davon ist die Lappenplastiknekrose (Sisti et al., 2016). Je nach Literatur kommt es in bis zu 10 % der Fälle zum vollständigen Verlust der Lappenplastik und häufiger noch zu einem Teilverlust des Transplantats mit Lappenspitzennekrosen (Kolbensschlag et al., 2013) (Qian et al., 2018). Dabei wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die zum Verlust der Plastik führen

können. Zum einen wirkt sich eine lange Operationszeit negativ auf das Outcome aus (Wong et al., 2015). Zum anderen ist eine Defektstelle an den Extremitäten eher prädisponiert für eine Lappenplastiknekrose, vor allem, wenn das Transplantat nur von einem Perforator versorgt wird (Qian et al., 2018). Weitere Risikofaktoren sind die Größe der Plastik und postoperative Wundinfektionen (Gong et al., 2018). Auch das individuelle Risikoprofil des Patienten gilt es zu berücksichtigen. So konnten z.B. das Rauchen (Sanati-Mehrizy et al., 2016) und Diabetes mellitus (Las et al., 2016) als weitere Risikofaktoren identifiziert werden.

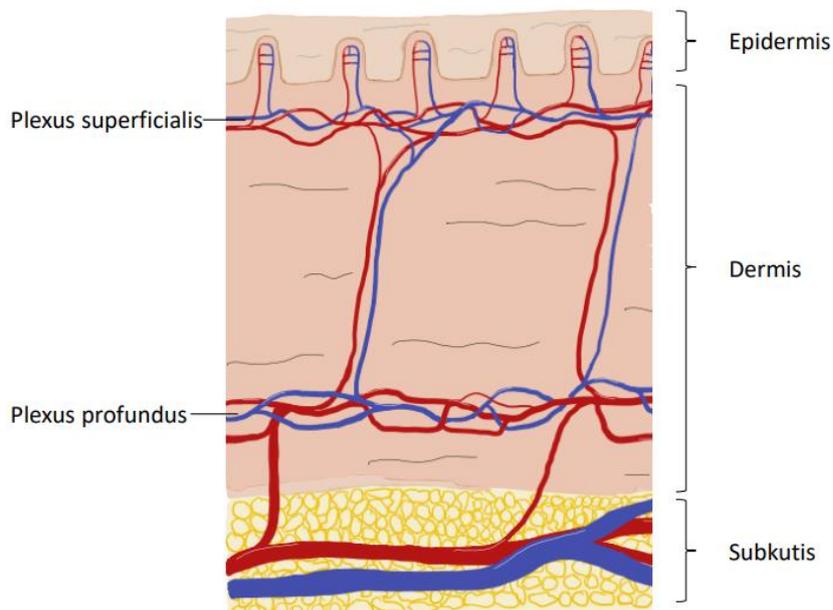
1.3 Haut und ihre Mikrozirkulation

1.3.1 Aufbau der Haut

Um die Pathophysiologie von Erkrankungen und OP-Komplikationen, wie z.B. der Verlust einer Lappenplastik, besser verstehen zu können, ist es wichtig, den Aufbau der Haut und ihre Mikrozirkulation zu kennen. Die Haut (Kutis) setzt sich aus der Epidermis und der Dermis zusammen und bildet zusammen mit der darunterliegenden Subkutis die Hautdecke. Die oberste Schicht, die Epidermis, besteht aus verhorntem mehrschichtigem Plattenepithel, ist gefäßfrei und dient als Barrierschicht. Die darunterliegende Dermis besteht aus Bindegewebe und den terminalen Blutgefäßen und ist für die mechanische Widerstandsfähigkeit verantwortlich. Die Subkutis besteht aus Bindegewebe und Fettgewebe und stellt somit ein Druckpolster dar und wirkt als Verschiebeschicht und Wärmeisolation der Haut. Die Blutgefäße der Haut, auch als mikrovaskuläres Gefäßnetz bezeichnet, welche für die Thermoregulation, die Wundheilung, die Immunreaktion und die Hautversorgung verantwortlich sind, liegen in der Dermis und bilden zwei Plexus. Sie verlaufen oberflächenparallel an der Grenze zur Epidermis (Plexus superficialis) und zur Subkutis (Plexus profundus) und werden aus größeren Gefäßen aus dem darunterliegenden Fett- und Muskelgewebe gespeist (Lüllmann-Rauch, 2015)

Abbildung 2

Dargestellt ist der Schichtaufbau der Haut mit ihrer Gefäßversorgung



1.3.2 Die Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation beschreibt die Verbindung zwischen der Endstrecke des arteriellen Systems und dem nachfolgenden venösen System und führt das Blut in nächster Nähe zu den Zellen, um den Stoffaustausch zu ermöglichen. Zu den Gefäßen der Mikrozirkulation gehören die Arteriolen, die Kapillaren, die postkapillären Venolen und die initialen Lymphgefäße (Braverman, 2000). Die Arteriolen regulieren über ihren Gefäßtonus die Durchblutung des nachfolgenden kapillären Gewebes und zählen zu den Widerstandsgefäßen. Die Kapillaren sind für den eigentlichen Stoffaustausch verantwortlich und die postkapillären Venolen sind Ort der Leukozytenemigration bei Entzündungen. Alle Blutgefäße sind mit Endothel als innerste Zellschicht ausgekleidet, welches für zahlreiche Funktionen verantwortlich ist (Davies and Hagen, 1993). Durch die Produktion von vasokonstriktorisches (z.B. Noradrenalin, Endothelin) und vasodilatatorischen Mediatoren (z.B. Bradykinin, Histamin, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid) kann der Gefäßtonus verändert und die bedarfsgerechte Anpassung der Durchblutung gewährleistet werden und durch die antiadhäsiven und antithrombotischen Eigenschaften des Endothels im intakten Zustand wird die Passage der Blutbestandteile gewährleistet. Ein wichtiger vasodilatatorischer Mediator stellt das NO (Stickstoffmonoxid) dar. Dieses wird kontinuierlich vom Endothel gebildet und diffundiert in nahegelegene Gefäßmuskelzellen, bewirkt eine Relaxation dieser

und somit eine Abnahme des Gefäßtonus und damit auch eine Senkung des Blutdrucks (Gavin and Haunsö, 1998). Die NO-Produktion wird gesteigert durch eine erhöhte Schubspannung bei Anstieg der Stromstärke, bei Absinken des Sauerstoffpartialdrucks oder Anstieg der CO₂-Konzentration im Gewebe. Die vasodilatatorische Wirkung anderer Substanzen wie Bradykinin oder Acetylcholin wird ebenfalls über die NO-Freisetzung vermittelt. Eine direkte vasodilatatorische Wirkung haben auch lokal-chemische Faktoren, wie ein niedriger O₂-Partialdruck, ein hoher CO₂-Partialdruck, eine hohe H⁺-Konzentration und Adenosin, welches bei ATP-Verbrauch entsteht. All diese chemischen Faktoren entstehen bei unzureichender Durchblutung des Gewebes und erklärt, warum es zu einem erhöhten Blutfluss nach vorübergehender Unterbrechung des Blutflusses kommt (reaktive Hyperämie) (Speckmann, 2013) (Hick, 2013).

1.4 Ischämie- und Reperfusionsschaden

1.4.1 Ischämie

Zu einer Ischämie, also einer Unterbrechung des Blutflusses, kommt es bei verschiedenen Erkrankungen wie einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall, oder einer Darmischämie. Es kann jedoch auch im Rahmen von Operationen zu Ischämien kommen, z.B. bei einer freien Lappenplastik, bevor das Transplantat an der Empfängerstelle angeschlossen wird (Jokuszies et al., 2006). Durch die Unterbrechung des Blutflusses kommt es zu einem verringerten Sauerstoffangebot im Gewebe, weshalb die sauerstoffabhängige Bereitstellung von Energie in Form von ATP (sauerstoffabhängige Produktion von ATP bei der Endstrecke der Atmungskette in den Mitochondrien) zum Erliegen kommt und stattdessen von unserem Körper auf die anaerobe Glykolyse umgestellt wird. Langfristig ist jedoch keine ausreichende Kompensation möglich, sodass ein Energiemangel entsteht und nicht mehr ausreichend ATP produziert werden kann. ATP ist im Körper für viele Stoffwechselforgänge unerlässlich, wie z.B. zum Aufrechterhalten des Membranpotentials einer Zelle durch Antreiben der Na⁺-K⁺-ATPase. Dabei handelt es sich um eine membranständige Pumpe, welche unter ATP-Verbrauch Natrium im Austausch mit Kalium aus der Zelle heraus transportiert und so ein Membranpotential und einen Ladungsgradienten aufbaut. Bei Ausfall der Natrium-Kalium-Pumpe bei Energiemangel kommt es zum Einstrom von Natrium in die Zelle, das Membranpotential kann nicht mehr aufrechterhalten werden, es kommt zur

Membrandepolarisation und letztlich zum Einstrom von Calcium und Wasser. Dies wiederum bedingt zum einen eine Zellschwellung, gleichzeitig werden durch das erhöhte Calcium in der Zelle verschiedene Signalwege aktiviert, die letztlich zur Lyse der Zelle und zum Zelltod führen (Michiels, 2004) (Boutillier, 2001) (Hochachka, 1986). Es handelt sich um einen pathologischen Zelltod (Nekrose). Um dies zu verhindern, muss es möglichst zeitnah zu einer Revaskularisierung des Gewebes kommen, um das Gewebe erhalten zu können (Percival and Rasmussen, 2012) (Pradka et al., 2009). Paradoxerweise führt die dringend nötige Reperfusion selbst zu weiteren Schäden im Gewebe, auch als Reperfusionssparadoxon bezeichnet. (Kerrigan and Stotland, 1993)

1.4.2 Reperfusion

Die Reperfusion des Gewebes liefert zum einen den dringend benötigten Sauerstoff und transportiert zum anderen die toxischen Metabolite ab, welche während der Ischämie-Phase angefallen sind. Gleichzeitig kommt es durch die erneute Durchblutung selbst zu einem Schaden im Gewebe, jedoch sind die zugrundeliegenden Mechanismen komplex und in ihren Einzelheiten noch nicht ganz verstanden (Kerrigan and Stotland, 1993). Eine entscheidende Rolle spielt jedoch die erhöhte Produktion von Sauerstoffradikalen (ROS) durch den schnellen Anstieg der Sauerstoffsättigung bei der Wiederherstellung der Perfusion. Diese hemmen in hohen Konzentrationen Enzyme des Energiestoffwechsels, Schädigen die Zellmembran und Inaktivieren NO (Kerrigan and Stotland, 1993) (Tapuria et al., 2008). Die hohe Konzentration der Sauerstoffradikalen führt an den Arteriolen zur Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation, auch als „No-Reflow-Phänomen“ bezeichnet, wodurch es trotz wiederhergestellter Perfusion zum Fortbestehen der Minderperfusion mit Hypoxie und fortschreitendem Gewebeverlust kommt (Wang et al., 2005) (Menger et al., 1992). Das gestörte Gleichgewicht von NO zu ROS führt an den postkapillären Venolen zu einer Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände ähnlich einer Entzündungsreaktion und damit zur Aktivierung von Entzündungszellen und zur Emigration von Leukozyten ins Gewebe, Freisetzung proinflammatorischer Entzündungsmediatoren und weiterer Gewebeschädigung (Carden and Granger, 2000) (Menger et al., 1992) (Frangogiannis et al., 1998). Die Leukozyten selbst produzieren daraufhin weiter Sauerstoffradikale, was den oxidativen Stress auf postkapilläre Venolen erhöht (Granger, 1999). Der Ischämie-Reperfusionsschaden ist für einen großen Teil der Lappenspitzennekrosen verantwortlich (Schmidt et al., 2012)

(Wang et al., 2011b), kann zum Transplantatverlust führen, bis hin zum Multiorganversagen und Tod (Sirotković-Skerlev et al., 2006). Aus diesem Grund ist es nötig, ein Verfahren zu finden, was zuverlässig gegen Ischämie-Reperfusionsschäden schützt. Mit dem Remote Ischemic Conditioning wurde ein Verfahren entdeckt, was technisch einfach anzuwenden und nebenwirkungsarm ist und gleichzeitig dem IR-Schaden entgegenwirkt.

1.5 Remote Ischemic Conditioning

Beim Remote Ischemic Conditioning, kurz RIC, handelt es sich um ein Verfahren zur Steigerung der Ischämietoleranz des Gewebes, bei dem einem isolierten vaskulären Gebiet des Körpers kurze, wiederholte, reversible, nicht-schädliche Ischämie- und Reperfusionsphasen zugeführt werden. Dies führt zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit des gesamten Körpers gegen längere Ischämie- und Reperfusionsphasen (Cleveland et al., 1997). Im Folgenden soll genauer auf die Entwicklung, die Mechanismen, sowie die klinischen Anwendungsbereiche von RIC eingegangen werden.

1.5.1 Entwicklung

Als Ausgangspunkt für die Konditionierung von Gewebe mittels Ischämie gilt die Beobachtung von Murry et al. im Jahr 1986, dass durch intermittierendes Abklemmen einer Koronararterie vor einem prolongierten Gefäßverschluss dieser, eine Reduktion des Infarktareals erreicht werden kann. Die Arbeitsgruppe zeigte in ihrer Studie, dass bei Hunden mit einer vorherigen Konditionierung von vier mal 5 minütiger Ischämie und anschließend 5 minütiger Reperfusion der linken Koronararterie vor einem 40 minütigen Verschluss dieser, eine signifikante Reduktion des Infarktareals von bis zu 75 % im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden konnte (Murry et al., 1986). Im Jahr 1993 gelang es Przyklenk et al. zu zeigen, dass die protektive Wirkung der ischämischen Konditionierung nicht nur ein lokales Phänomen ist, sondern auch fernab des eigentlich konditionierten Gebiets wirkt. Durch wiederholt kurze Zyklen aus Ischämie und Reperfusion der A. circumflexa des Herzens bei Hunden, konnten auch die Myozyten des Versorgungsgebietes der A. interventricularis anterior vor anschließendem längerem Gefäßverschluss geschützt werden (Przyklenk et al., 1993). Drei Jahre später konnten Gho et al. zeigen, dass das intermittierende Abklemmen der A. mesenterica superior des Darms das Myokard genauso wirksam vor einer Ischämie schützt, wie das direkte Abklemmen der Koronararterie selbst (Ischemic Conditioning

(IC)). Daraus ließ sich schlussfolgern, dass durch ischämische Konditionierung ein organgrenzen-überschreitender Effekt und somit systemischer Schutz erreicht werden kann (Remote Ischemic Conditioning (RIC)). Gleichzeitig stellten sie die Hypothese auf, dass der Effekt von RIC auch abhängig von der Temperatur des konditionierten Gewebes sei, da das Abklemmen der Nierenarterie nur bei Hypothermie einen Effekt zu erzeugen schien (Gho et al., 1996). Die erste erfolgreiche Anwendung von ischämischer Konditionierung im Bereich der Plastischen Chirurgie erfolgte im Jahr 1992 durch Mounsey et al., als die Forschungsgruppe zeigen konnten, dass durch die Applikation von ischämischen Stimuli das Überleben der Lappenplastiken (Latissimusdorsi-Lappen) an Schweinen gesteigert werden konnte (Mounsey et al., 1992). Die erste Übertragung der Tierstudien auf den Menschen gelang 2001, als Kharbanda et al. an gesunden Probanden feststellten, dass eine Konditionierung mittels kurzer Ischämiephasen mithilfe einer Blutdruckmanschette am Arm den Arm der Gegenseite vor IR-Schäden schützen kann (Kharbanda et al., 2001). Im Jahr 2006 gelang es Cheung et al. erstmalig, eine erfolgreiche Anwendung von RIC im klinischen Alltag bei Patienten zu beschreiben. Durch die Anwendung von RIC vor einer kardiochirurgischen Intervention kam es zu signifikant weniger postoperativen Myokardschäden als bei der Kontrollgruppe (Cheung et al., 2006). Auch im klinischen Alltag der Plastischen Chirurgie konnte durch Kolbenschlag et al. gezeigt werden, dass bei Lappenplastiken (sowohl frei als auch gestielt) eine Verbesserung der Mikrozirkulation erreicht werden konnte, was wiederum zu weniger postoperativen Komplikationen und zu einem erhöhten Überleben von Lappenplastiken führen könnte (Kolbenschlag et al., 2016).

1.5.2 Mechanismus

Der Wirkmechanismus der ischämischen Konditionierung ist komplex und bis heute sind noch nicht alle Einzelheiten bekannt und verstanden. Es wird angenommen, dass es durch die Applikation von kurzen Ischämien zu einer Reaktion am Ischämieort kommt, welche auf verschiedene Wege zum Zielorgan weitertransportiert wird und dort durch protektive Signalkaskaden den RIC-Effekt auslösen und dies zu einem Schutz des Gewebes vor Minderperfusion führt.

1.5.2.1 Signalauslösung und Übertragung

Die initiale Auslösung des Anfangssignal im konditionierten Gewebe scheint sowohl über die Ausschüttung und Weiterleitung von humoralen Triggerfaktoren zu

geschehen, als auch über die Aktivierung eines neuronalen Signalwegs. Es wird angenommen, dass durch die kurzen Ischämiephasen im Gewebe vor Ort humorale Mediatoren gebildet werden, welche während der Reperfusion über den Blutweg zum restlichen Körper gelangen und dort am Zielort eine rezeptorvermittelte intrazelluläre Signalkaskade auslösen, welche zu einer schützenden Wirkung vor langanhaltenden Ischämien führt (Dickson et al., 1999b) (Konstantinov et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass durch die Transfusion von Plasma von zuvor konditionierten Individuen eine protektive Wirkung auf das Gewebe von nicht konditionierten Individuen ausgelöst werden konnte (Dickson et al., 1999b). Dies zeigt, dass zumindest ein Teil des protektiven Effektes von RIC über humorale Faktoren im Blut vermittelt wird. Zu den bisher entdeckten humoralen Mediatoren, die durch RIC vermehrt gebildet werden, zählt das Interleukin-10, ein antiinflammatorisches Zytokin (Cai et al., 2012), das CGRP (Calcitonin Gene-Related-Peptid), ein vasodilatatorisches Neuropeptid (Li et al., 1996), zirkulierendes Nitrit, ein stabiles Reservoir für NO (Rassaf et al., 2014), das Chemokin SDF-1 (Davidson et al., 2013) und das Apolipoprotein A-I, welches sich in HDL befindet und eine Rolle im Cholesterinstoffwechsel spielt (Hibert et al., 2013). Außerdem konnten weitere Autakoide wie Endocannabinoide (Di Filippo et al., 2004), Opioiden (Patel et al., 2002) und Angiotensin I (Singh and Chopra, 2004) als Mediatoren identifiziert werden, welche über den Blutweg zum Zielorgan gelangen und dort einen schützenden Effekt auslösen können. Zudem kommt es zu einer erhöhten Produktion von MicroRNAs, einer nicht kodierenden Ribonukleinsäure, welche die Genexpression der Apoptose, der Autophagie und wichtige Überlebenssignale reguliert und so einen länger vermittelten Effekt von RIC auslöst (Li et al., 2014). Zu den Überlebenssignalen gehört zum einen der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF)-1 α , welcher eine bessere Anpassung der Zelle an eine Hypoxie vornimmt (Kant et al., 2008), sowie Hitzeschockproteine, welche andere Proteine unter Extrembedingungen schützen (Li et al., 2014). Neben dem humoralen Weg scheint auch ein neuronaler Weg an der Auslösung und Übertragung des Reizes durch RIC beteiligt zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass bei Dissektion von Spinalnerven, bei einer bilateralen Vagotomie oder auch bei einer Ganglionblockade durch Hexamthioniumchlorid (HXC), der protektive Effekt von RIC ausbleibt (Gho et al., 1996) (Brzozowski et al., 2004) (Malhotra et al., 2011). Dies zeigt, dass ein intaktes afferentes und efferentes Nervensignal eine Voraussetzung für den RIC-Effekt zu sein scheint (Ding et al., 2001) (Dong et al., 2004) (Donato et al., 2013). Durch die kurzen Ischämien am Applikationsort scheint es zur

Ausschüttung von Nerven-stimulierenden Substanzen zu kommen, wie Adenosin (Liem et al., 2002) und Bradykinin (Schoemaker and van Heijningen, 2000), welche ein Signal an afferenten Nerven erzeugen, welches dann durch spinale Opioid-Rezeptoren auf efferente Nerven umgeschaltet wird (Wong et al., 2012). Diese wiederum ziehen bis zu einem Gewebe fern des applizierten Gebiets und lösen dort den protektiven Effekt aus (Donato et al., 2013). Diskutiert wird der N. vagus dabei als efferente Nervenstruktur, welcher durch eine Ausschüttung von Acetylcholin am Zielort zur Aktivierung von muskarinergen Rezeptoren und dadurch zur Erzeugung des protektiven Effektes führt (Mastitskaya et al., 2012). Eine ähnliche protektive Wirkung, wie durch die Applikation von kurzen Ischämien an einer Extremität, konnte durch Setzen von sensiblen Stimuli durch direkte Elektrostimulation des N. femoralis oder durch lokale Applikation von Capsaicin erzeugt werden (Redington et al., 2012). Dies führt zur Überlegung, dass auch die beim Aufpumpen der Blutdruckmanschette erfolgte sensorische Reizung von drucksensible Mechanorezeptoren zur Erzeugung des Anfangssignals beitragen könnte. Man nimmt aktuell an, dass der humorale und neuronale Weg nicht nur parallel nebeneinander her ablaufen, sondern zusammen hängen und voneinander abhängig sind und beide eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Jensen et al., 2012).

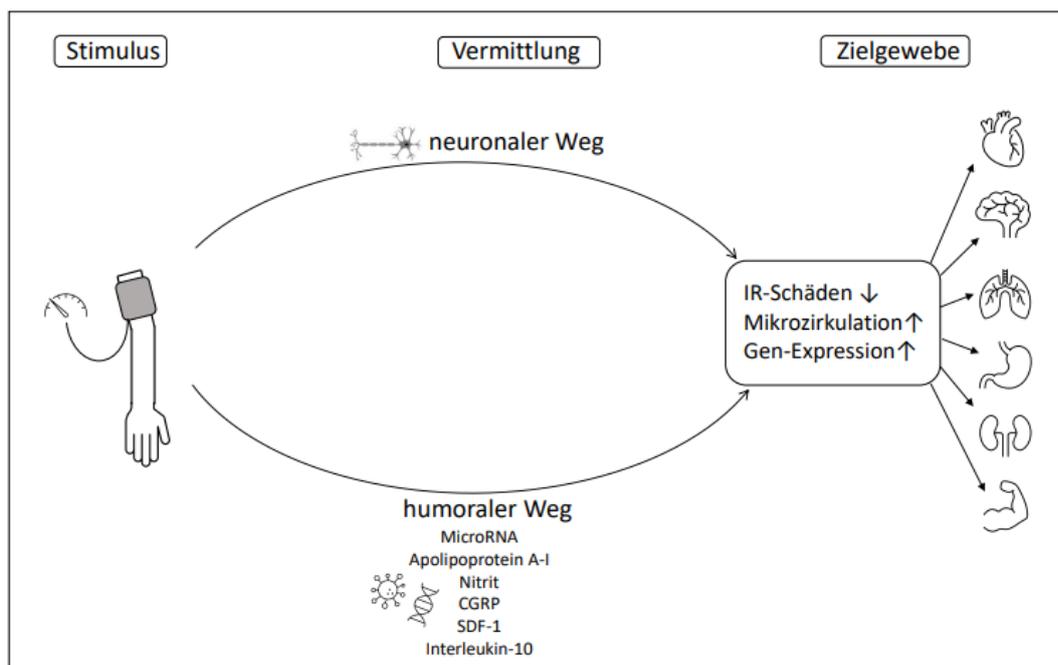
1.5.2.2 Vermittlung Effekt an Zielort

Wenn das Signal schließlich am Zielort angelangt ist, scheint es dort zu einer rezeptorvermittelten intrazellulären Signalkaskade zu kommen, welche eine antiapoptotische und antiinflammatorische Wirkung hat (Hausenloy and Yellon, 2008). Die verantwortlichen Liganden wie Adenosin (Pang et al., 1997b), Opioide (Addison et al., 2003), NO (Totzeck et al., 2015), Angiotensin I (Singh and Chopra, 2004), Endokannabinoide (Di Filippo et al., 2004) und Bradykinin (Sharma et al., 2015) binden dabei an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Zelloberfläche und aktivieren dadurch intrazelluläre Kinasen wie die Proteinkinase C- ϵ und die Prosurvival-Kinasen des RISK-Signalwegs. Dadurch wird zum einen verhindert, dass sich mPTP, ein Kanal der inneren Mitochondrienmembran, öffnet, welcher eine wichtige Rolle beim IR-Schaden spielt. Durch den geschlossenen Kanal kann der Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung von ATP entgegengewirkt werden, was zu einem reduzierten Energieverlust und einer geringeren Zellschwellung führt (Hausenloy and Yellon, 2003). Neben mPTP scheinen auch die ATP-sensitive K⁺-Kanäle (Pang et al., 1997a) der Mitochondrienmembran wichtig für die Vermittlung des RIC-Effekts zu sein.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Blockierung der ATP-abhängige K⁺-Kanäle der protektive Effekt von RIC ausblieb, weshalb man annimmt, dass diesen Ionenkanälen und durch sie ausgelöst die Aktivierung von überlebensfördernden Enzymen, eine entscheidende Rolle zukommt (Loukogeorgakis et al., 2007) (Konstantinov et al., 2005). All die gerade genannten in der Zelle ablaufenden Prozesse scheinen anschließend durch eine Vasodilatation des Gefäßendothels der Mikrozirkulation den Effekt von RIC zu vermittelt. Dabei scheint vor allem NO entscheidend zu sein (Wang et al., 2000). Es kommt dabei zu einer vermehrten Expression von Stickstoffmonoxidsynthasen im Endothel und in den Makrophagen, wodurch vermehrt NO produziert werden kann, was wiederum ein wichtiger Faktor für das Entgegenwirken des IR-Schadens ist (Küntscher et al., 2002a). Auch scheint es durch das RIC zu einem „Energiespareffekt“ im Gewebe zu kommen, da es während der Ischämie zu einem reduzierten ATP-Verbrauch im Muskel kommt, wodurch die energiebenötigten Prozesse wie die Natrium-Kalium-ATPase länger aufrechterhalten werden kann und dadurch die schädlichen Folgen der Ischämie verringert werden können (Addison et al., 2003).

Abbildung 3

Dargestellt ist der RIC-Mechanismus mit Auslösung und Weiterleitung des Konditionierungsstimulus und Effekt am entfernt-liegenden Zielgewebe



1.5.2.3 Zeitfenster der Gewebeprotektion

Der Schutz des Gewebes vor längeren Ischämiephasen durch RIC wird vermutlich in zwei getrennten Zeitfenstern ausgelöst. Das erste Fenster beginnt direkt im Anschluss an die Applikation und bildet einen Schutz vor IR-Schäden für etwa vier Stunden. Die protektive Wirkung beruht dabei vor allem auf den biochemischen Überträgerstoffen, sowie auf der direkten neuronalen Aktivierung. Das zweite Zeitfenster beginnt ca. 24 h nach der Konditionierung und die Protektion hält für weitere 24 h an, wobei diese vor allem durch eine Modifikation der Genexpression durch MicroRNA-144 zu erfolgen scheint. (Loukogeorgakis et al., 2005) (Konstantinov et al., 2004). Der späte Effekt wird wahrscheinlich durch eine Unterdrückung der Expression von proinflammatorischen Genen ausgelöst, sowie das Wappnen der Zelle vor schädlichen Einflüssen.

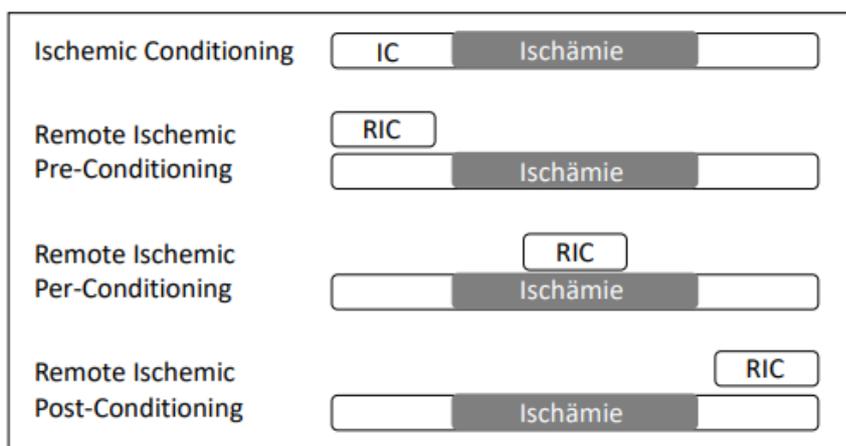
1.5.3 Konzepte

Um ein Verfahren zum Schutz vor Ischämie- und Reperfusionsschäden im klinischen Alltag etablieren zu können, sollte dieses Verfahren zeit- und kosteneffektiv anwendbar sein, nicht invasiv, ohne zusätzliche Geräte oder Medikamente, aber gleichzeitig wirksam sein. Durch die Entdeckung, dass durch Aufpumpen einer Blutdruckmanschette an einer Extremität auf suprasystolische Werte (Kharbanda et al., 2002) ein vergleichbarer Effekt wie durch direktes Abklemmen des zuführenden Gefäßes erreicht werden konnte (Küntscher et al., 2002b) und dass dieser Effekt auch einen Schutz fernab des konditionierten Gewebes liefert, konnte das Remote Ischemic Conditioning einfacher im klinischen Alltag eingesetzt werden. Es zeigte sich dabei, dass eine Konditionierung des Arms die Mikrozirkulation mehr steigert, als eine Konditionierung des Beins, was wiederum schlussfolgern lässt, dass die Stärke des RIC-Effekts nicht abhängig von der konditionierten Organgröße zu sein scheint (Kolbensschlag et al., 2015). In der Literatur finden sich bis jetzt jedoch noch keine einheitlichen Daten bezüglich der optimalen Anzahl und Dauer der Ischämie- und Reperusionsphasen. Die meisten Studien nutzen ein Konzept mit 3-4 Zyklen mit jeweils 5-10 min Ischämie und Reperfusion (Pickard et al., 2015). Kolbensschlag et al. konnten im Jahr 2017 zeigen, dass eine 10-minütige Ischämiephase dabei einer 5-minütigen Ischämiephase überlegen sei (Kolbensschlag et al., 2017). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Zyklen abhängig von der Ischämie-länge zu wählen ist, da eine 5-minütige Ischämiephase die Durchblutung nach einem Konditionierungszyklus maximal verbessern konnte, eine 10-minütige

Ischämiephase jedoch nach dem zweiten und dritten Zyklus einen größeren Effekt zu zeigen schien (Zahir et al., 1998). Whittaker et al. fanden heraus, dass eine Hyperkonditionierung, also eine exzessiv erhöhte Anzahl an Konditionierungszyklen, keinen zusätzlich protektiven Effekt zu haben scheint (Whittaker and Przyklenk, 2014). Die ursprünglich beschriebene Form der Gewebeprotektion von Murry et al. vor einer prolongierten Ischämie (Remote Ischemic Pre-Conditioning), lässt sich im klinischen Alltag nur bei elektiven Eingriffen verwirklichen. Zwei alternative Konzepte stellt die Konditionierung während (Remote Ischemic Per-Conditioning) (Czigány et al., 2013) (Schmidt et al., 2007) und nach (Remote Ischemic Post-Conditioning) (Andreka et al., 2007) (Kerendi et al., 2005) einer anhaltenden Ischämie dar. Beim Vergleich der unterschiedlichen Zeitpunkte (Pre-, Per-, Post-) von der Anwendung von RIC zu einem ischämischen Ereignis konnte in Studien kein Unterschied der Wirksamkeit festgestellt werden (Keskin et al., 2017) (Basalay et al., 2012) (Zhu et al., 2013). So kann die Wahl des entsprechenden Konzeptes nach dem klinischen Anlass getroffen werden (Hausenloy and Yellon, 2011). Bei elektiven Eingriffen kann vorab oder während des Eingriffes eine Konditionierung stattfinden (Küntscher et al., 2002b), bei Schlaganfällen, Infarkten oder traumatischen Amputationen, bei welchen eine Vorkonditionierung nicht mehr möglich ist, kann eine Steigerung des Gewebeüberlebens mittels Post-Conditioning erreicht werden.

Abbildung 4

RIC-Konzepte, Darstellung der unterschiedlichen Konditionierungszeitpunkte in Relation zur Ischämie



Anmerkung. In Anlehnung an (Sogorski et al., 2018)

1.5.4 Anwendungsgebiete

Seit der Erstbeschreibung der kardioprotektiven Wirkung von ischämischer Konditionierung durch Murry et al., stellt die Anwendung von RIC in der Kardioprotektion das meist erforschte Gebiet dar. Aus diesem Grund findet sich aktuell noch in der Kardiologie und der Kardiochirurgie die größten Anwendungsbereiche von RIC. Es konnte ein protektiver Effekt durch RIC beim Herzinfarkt, bei der elektiv perkutanen Koronarintervention und in der Kardiochirurgie gezeigt werden (Sloth et al., 2014) (Zhou et al., 2010) (Davies et al., 2013) (Cheung et al., 2006). Doch nicht nur in der Kardioprotektion kommt RIC zur Anwendung, sondern auch in der Neuroprotektion. Es konnte gezeigt werden, dass RIC das Gehirn bei Schlaganfällen schützen kann (Ripley et al., 2021) (Landman et al., 2019), die Gehirndurchblutung verbessern kann (Hougaard et al., 2014) und dass die exekutiv und visuell-räumliche Funktion des Gehirns bei Mikroangiopathien im Gehirn durch RIC verbessert werden kann (Wang et al., 2017). Durch den Einsatz von RIC konnte bei größeren Operationen am Herzen oder großen Gefäßen, welche normalerweise eine große Belastung für die Niere darstellen (z.B. durch Clamping der Aorta) (Pickering et al., 2015), auch eine Nephroprotektion erreicht werden, da Ischämie- und Reperfusionsschäden eine große Rolle bei der Entwicklung eines akuten Nierenversagens spielen (Malek and Nematbakhsh, 2015) und dem IR-Schaden mittels RIC entgegengewirkt werden konnte (Ali et al., 2007) (Zarbock et al., 2015). Die erfolgversprechende Anwendung von RIC im Fachbereich der Plastischen Chirurgie konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden. Zum einen konnte im Tiermodell durch die Applikation von RIC die postoperative Komplikation der Lappenplastiknekrose reduziert werden (Küntschler et al., 2002a), zum anderen konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass die kutane Mikrozirkulation gesteigert werden kann an gängigen Lappenhebestellen, was ein Vorteil für Lappenplastiken verspricht (Kolbenschlag et al., 2015). Bereits im klinischen Alltag konnte gezeigt werden, dass bei Lappenplastiken (sowohl frei als auch gestielt) eine Verbesserung der Mikrozirkulation erreicht werden konnte, was wiederum zu weniger postoperativen Komplikationen führen könnte (Kolbenschlag et al., 2016).

1.6 Geschlechtsdifferenzen der Mikrozirkulation

Es scheint jedoch verschiedene Einflussfaktoren zu geben, welche die Erfolgsaussichten der Anwendung des RICs auf unterschiedliche Weise beeinflussen. So scheinen ein höheres Alter (Heinen et al., 2018), das Vorliegen von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (Moretti et al., 2018), die Einnahme von Medikamenten und das Rauchen (Nakamura et al., 2009) den Effekt von RIC zu reduzieren. Bisher gibt es nur limitierte Daten und meist nur in Bezug der Anwendung von RIC in der Forschung der Kardioprotektion, inwiefern das Geschlecht Einfluss nimmt. Es wird angenommen, dass es bereits geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionsschadens gibt (Ostadal et al., 2009). Dies hat verschiedene Gründe, wobei dem weiblichen Geschlechtshormon Östrogen eine entscheidende Rolle zukommt. Östrogen scheint einen reduzierten Calcium-Einstrom in die Zelle zu verursachen (Miyawaki et al., 1998). Durch den reduzierten Calcium-Einstrom kommt es zu einer geringeren Zellschwellung und zu einem geringer ausgeprägten Zelluntergang. Zusätzlich erhöht Östrogen die Produktion von NO, welches protektiv vor IR-Schäden schützt (Node et al., 1997) (Wang et al., 2006) und reduziert gleichzeitig die Produktion von ROS (Kim et al., 1996), welches eine maßgebliche Rolle beim Reperfusionsschaden spielt. Außerdem reduziert Östrogen die Leukozytenadhäsion und Migration ins Gewebe (Santizo et al., 2000) (Squadrito et al., 1997) durch eine reduzierte Produktion von Zytokinen, wodurch eine geringere Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Dies ist wiederum förderlich für das Zellüberleben und somit auch für das Überleben von Transplantaten. Gleichzeitig scheint Östrogen die mitochondrialen ATP-sensitiven Kalium-Kanäle zu aktivieren (Lee et al., 2000), dieselben Kanäle, welche bereits beim Wirkmechanismus von RIC als entscheidende Vermittler des Effekts am Zielort identifiziert werden konnten. Mehrere Studien zeigten auch, dass Frauenherzen schon von vorneherein eine höhere Ischämietoleranz besitzen als Männerherzen (Heinen et al., 2018) (Ostadal et al., 2009) (Song et al., 2003). Ein unterschiedliches Ansprechen der Geschlechter auf RIC konnte bereits in Tierstudien gezeigt werden, jedoch kommt die Literatur zu unterschiedlichen Ergebnissen diesbezüglich. Es gibt Studien, die zeigten, dass Frauen und Männer gleichermaßen auf eine Vorkonditionierung mittels RIC ansprechen (Humphreys et al., 1999), andere fanden heraus, dass der Effekt von RIC bei Frauen gar nicht nachweisbar war oder nur in reduziertem Maße (Wang et al., 2006) (Song et al., 2003) (Crisostomo et al., 2006) (Heinen et al., 2018). Turcato et al.

kamen zu dem Ergebnis, dass das Ansprechen der Frauen auf RIC abhängig vom Alter ist. So würden junge Frauen, die ohnehin schon eine erhöhte Ischämietoleranz zeigten, nicht auf den Effekt ansprechen, jedoch würden ältere Frauen von der Konditionierung profitieren (2006). Kwan et al. zeigten hingegen, dass das Serum von RIC-konditionierten postmenopausalen Frauen keinen protektiven Effekt auf Kardiomyozyten hatte (2014). Das Serum der prämenopausalen Frauen hatte jedoch bereits vor der Konditionierung einen protektiven Effekt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Östrogen möglicherweise den RIC-Effekt verstärkt. Ebrahimi et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Frauen und Männern ein RIC-Effekt nachweisbar war, bei Frauen sogar in einem höheren Maße (2012). Dies zeigt, dass sich die Literatur noch uneinig ist, inwiefern das Geschlecht einen Einfluss auf den RIC-Effekt hat und es benötigt weitere Studien, um dies genauer zu detektieren.

1.7 Zielsetzung und Forschungsfrage

Trotz jahrelanger Forschung sind die genauen Mechanismen der Wirkweise und die Einflussfaktoren auf die Anwendung des Remote Ischemic Conditioning noch nicht abschließend geklärt. Ziel dieser Forschungsarbeit ist es deshalb, den Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung von RIC genauer zu untersuchen und mögliche Unterschiede zu detektieren. Zudem soll untersucht werden, ob ein erhöhtes Östrogen-Level (in Form der Einnahme von hormoneller Kontrazeption) bei Frauen weitere Unterschiede im Ansprechen auf das RIC-Verfahren mit sich bringt. Aus diesem Grund untersuchen wir die Dynamik der kutanen Mikrozirkulation, welche durch RIC beeinflusst (Kraemer et al., 2011) und deshalb hier als Ausdruck auf das Ansprechen von RIC gewertet wird, während der Applikation des Remote Ischemic Conditionings an gesunden Probanden. Dabei vergleichen wir die Gruppen „Männlich“, „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“. Darauf aufbauend sollen diese Ergebnisse als Grundlage für die Anwendung von RIC zur Verbesserung der Mikrozirkulation für die Plastische Chirurgie dienen.

Primäre Forschungsfrage:

Gibt es einen Unterschied des Ansprechens auf die Applikation von Remote Ischemic Conditioning (RIC) zwischen Männer und Frauen im Sinne eines signifikanten Unterschieds der Mikrozirkulation gemessen am Blutfluss (BF),

der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) und der relativen Hämoglobinmenge (rHb)?

Sekundäre Forschungsfrage:

Gibt es einen Unterschied des Ansprechens auf die Applikation von Remote Ischemic Conditioning (RIC) zwischen Frauen ohne hormonelle Kontrazeption und Frauen mit hormoneller Kontrazeption im Sinne eines signifikanten Unterschieds der Mikrozirkulation gemessen am Blutfluss (BF), der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) und der relativen Hämoglobinmenge (rHb)?

2. Material und Methoden

Es handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive, klinische Studie, welche an gesunden Probanden durchgeführt wurde. Die Ethikkommission Tübingen hat im Vorfeld das Studienprotokoll überprüft und die Durchführung unter der Projektnummer 469/2019BO2 bewilligt. Den Probanden wurde eine finanzielle Entschädigung in Höhe von 15 Euro ausgezahlt.

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Beschreibung Studienpopulation

Die einwilligungsfähigen und körperlich gesunden Erwachsenen wurden zur freiwilligen Teilnahme an der Studie eingeladen und in jeweils drei Gruppen eingeteilt: „Männlich“, „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“. Zur hormonellen Kontrazeption wurde die Einnahme der Anti-Baby-Pille gezählt, der hormonelle Vaginalring, sowie die Hormonspirale. Die Untersuchung erfolgte von Dezember 2020 bis Februar 2021. Insgesamt hatten sich 20 Probanden der Gruppe „Männlich“, 24 Probandinnen der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und 23 Probandinnen der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ zur Teilnahme bereit erklärt. Die Probanden wurden vor Durchführung der Studie ausführlich mündlich und schriftlich über den Studienablauf und die Studienteilnahme aufgeklärt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 40 Jahren, die Fähigkeit, die Studieninformation zu verstehen, Einwilligungsfähigkeit und körperliche Gesundheit

Ausschlusskriterien waren: Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie, Herz-Kreislaufkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Hauterkrankungen, Hautläsionen v.a. inflammatorische Veränderungen im Bereich des Thenarbereichs und am Oberschenkel, eine Schwangerschaft, starkes Übergewicht bzw. Mangelernährung ($BMI >35 \text{ kg/m}^2$ oder $BMI <17,5 \text{ kg/m}^2$), sowie eine Allergie gegen Klebefolien der Sonden zur Perfusionsmessung.

2.1.3 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte vorab über eine Rundmail der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen, welche an alle Studierenden der Eberhard Karls

Universität Tübingen verschickt wurde. Nach Rückmeldung der Probanden wurden diese dann per E-Mail zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

2.1.4 Poweranalyse und Fallzahl

Aufgrund von vorhergehenden Messungen in einem Pilotprojekt wurde eine Effektgröße von 0,8 mit einer Power von 0,8 und einem Signifikanzniveau von 0,05 erwartet. Daraus ergab sich eine totale Populationsgröße von ca. 60 Probanden. Es wurde daher eine Gruppengröße von etwa 20 Probanden festgelegt.

2.1.5 Abbruchkriterien

Die Teilnahme an der Studie war für jeden Probanden freiwillig und konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen durch den Teilnehmenden abgebrochen werden.

2.2 Ablauf und Durchführung

Der Ablauf der Studie wurde vor Studienbeginn festgelegt und über den gesamten Zeitraum der Studiendauer beibehalten, um systematische Fehler zu vermeiden. Es fanden alle Messungen in den gleichen Räumen der BG Unfallklinik Tübingen statt (Schnarrenbergstraße 95, 72076 Tübingen), um bei jeder Untersuchung standardisierte Untersuchungsbedingungen zu haben, wie z.B. eine konstante Raumtemperatur und die Möglichkeit, die Messsonde des O2C-Gerätes vor direkter Lichtexposition zu schützen. Alle Messungen wurden von derselben Person durchgeführt, welche vor Beginn der Studie eine Einführung in die Nutzung und Funktionsweise der Geräte erhalten hatte.

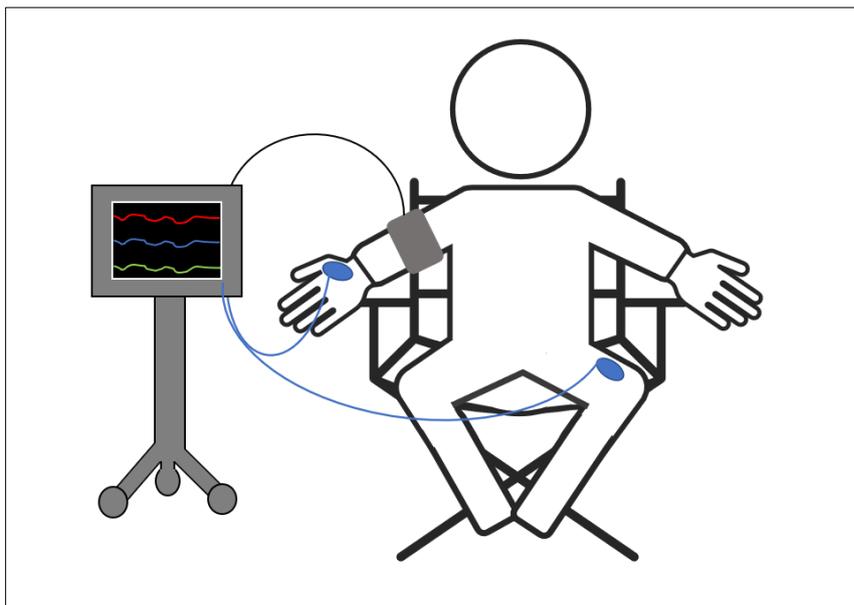
2.2.1 Vorbereitungen

Nachdem die Probanden sich freiwillig für die Studie per E-Mail beworben haben, erhielten sie vorab schriftliche Informationen zum Ablauf, Ziel und Vergütung der Studie, sowie einen Untersuchungstermin. Dort wurden die Probanden zuerst erneut über die Studie mündlich, sowie schriftlich aufgeklärt und erhielten eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und zum Datenmanagement zum Unterzeichnen. Zudem wurde ein Anamnesebogen ausgeteilt mit Fragen zum Alter, Größe, Gewicht, Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, Rauchverhalten, Kaffeekonsum, sowie mit der Frage nach den Verhütungsmitteln und der Dauer der Verwendung der jeweiligen Verhütungsmethode, sowie das Alter bei der Menarche. Die Probanden erhielten in der Reihenfolge ihres Erscheinens eine Probandennummer

und wurden abhängig vom Geschlecht und der Verwendung von hormoneller Kontrazeption in drei Gruppe eingeteilt. Der Proband wurde gebeten, eine kurze Hose und ein kurzes Oberteil anzuziehen, um die Hautbereiche, an welche die Messelektroden angebracht wurden, frei zu machen und auf einem Stuhl Platz zu nehmen. Die Unterarme lagen dabei locker auf einer Armlehne. Nach 15 min Akklimatisierungszeit wurde eine Blutdruckmanschette des Blutsperrgeräts an den rechten Oberarm angelegt und eine Messelektrode zur Messung der direkten Ischämie (IC) am rechten Thenarbereich der Hand angebracht. Zur Messung des prognostizierten RIC-Effekts, wurde die Messelektrode am linken lateralen Oberschenkel angebracht, was eine gängige Lappenhebestelle darstellt (ALT-Lappen). Die Sonden des O2C-Geräts wurden ohne Druck mittels doppelseitigem Klebeband an der Haut befestigt, und es wurde zusätzlich ein speziell für die Sonde angefertigter Kleber über der Sonde platziert, ohne die Mikrozirkulation in irgendeiner Art zu beeinflussen und dadurch zu verfälschen. Das Klebeband zwischen Sonde und Haut und der Kleber über der Elektrode fixieren diese und minimiert dabei Bewegungsartefakte. Gleichzeitig wurde der Proband gebeten, möglichst ruhig ohne große Bewegungen über die 55 min der Untersuchung auf dem Stuhl zu sitzen, um eine störungsfreie Messung zu generieren.

Abbildung 5

Dargestellt ist schematisch der Aufbau der Untersuchung



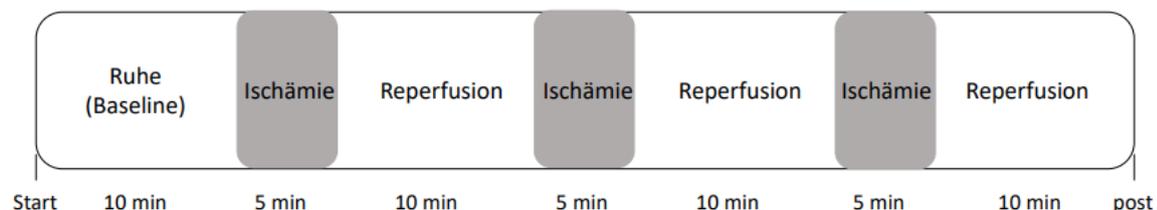
Anmerkung. Sonde 1 (an der Hand) misst IC, Sonde 2 (am Oberschenkel) misst RIC

2.2.2 Messablauf

Die Untersuchung begann mit einer zehnminütigen Ruhephase, in welcher Blutfluss (Flow), Sauerstoffsättigung (SO₂) und die relative Hämoglobinmenge (rHb) über die Elektroden im Sekunden-Takt gemessen und aufgezeichnet wurden. Diese Werte wurden als Baseline-Werte genutzt und gelten als vergleichbare Ausgangswerte. Anschließend begann die Applikation von drei Konditionierungszyklen mit einer jeweils fünfminütigen Ischämiezeit, gefolgt von einer zehnminütigen Periode der Reperfusion. Dadurch ergaben sich eine Baseline-Messung von 10 min und eine Konditionierungsmessung von 45 min. Ein Überblick über das RIC-Protokoll gibt Abbildung 6. Die Gewebeischämie wird nicht-invasiv mithilfe der automatischen Blutdruckmanschette, welche mit dem O2C-Gerät verbunden ist und für den Zeitraum der Ischämie auf 250 mmHg aufgepumpt wird, an der oberen Extremität erzeugt. Dieser Wert ist für Probanden gut tolerabel und bewirkt gleichzeitig jedoch eine ausreichende Okklusion der Gefäße und damit eine effektive Blutsperre des Arms. Für die Phase der Reperfusion wurde die Manschette wieder abgelassen, sodass die Durchblutung wieder gewährleistet wurde. Einmal angelegt wurde weder die Position der Blutdruckmanschette noch die der Elektroden geändert. Während des gesamten Konditionierungsprozesses zeichnete das O2C-Gerät kontinuierlich im Sekunden-Takt Daten zu Blutfluss (Flow), der venös-kapillären Sauerstoffsättigung (SO₂) sowie der relativen Hämoglobinmenge (rHb) auf. Die In- bzw. Deflation der Blutdruckmanschette erfolgte automatisiert durch Steuerung des O2C-Gerätes.

Abbildung 6

Dargestellt ist das angewendete RIC-Protokoll mit 3 Konditionierungszyklen á 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion



2.3 Messapparatur und Hilfsmittel

Die Messung der kutanen Mikrozirkulation erfolgt mit dem O2C-Gerät, bei welchem es sich um ein optisches Diagnosegerät handelt. Das O2C (Oxygen to see, Lea

Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland, CE-0125, Seriennummer 314-155-18) ermöglicht eine nicht invasive transkutane Messung der kapillär-venösen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, des Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge mittels spezieller Glasfaser-Sonde im beleuchteten Gewebevolumen durch Weißlicht-Spektroskopie und Laser-Doppler-Verfahren. Über zwei getrennte Eingangskanäle können parallel Messungen über zwei Sonden stattfinden, welche für 3 mm ins Gewebe eindringen und dort die Mikrozirkulation messen. Zudem steuert das O2C-Gerät selbstständig die Inflation der Blutdruckmanschette auf 250 mmHg zu Beginn einer Ischämie-Phase und hält diesen konstant für 5 min und steuert anschließend auch die Deflation selbstständig für die 10-minütigen Reperfusionen. Im Folgenden wird zum einen auf die gemessenen Parameter eingegangen und anschließend auf die zugrundeliegenden Messprinzipien.

2.3.1 Messwerte des O2C-Gerätes

- Blutfluss (Flow) [AU]

Der Blutfluss dient als Maß für die Blutversorgung und beschreibt die Anzahl an bewegten Erythrozyten im Mikrogefäßsystem. Der Dopplervershift lässt dabei eine Bestimmung der Flussgeschwindigkeit zu. Ein Überangebot von Blut wird als Hyperämie bezeichnet, ein verringertes Angebot als Ischämie. Der Blutfluss wird beim O2C-Gerät in arbiträren Einheiten angegeben.

- Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) [%]

Durch das O2C-Gerät wird die kapillär-venöse Sättigung der Mikrozirkulation der Haut gemessen, gibt damit Rückschlüsse auf die tatsächliche Oxygenierung des Gewebes und zeigt das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbereitstellung und -verbrauch an. Die Gewebesauerstoffsättigung dient dadurch als Beurteilung einer lokalen Gewebhypoxie. Von einer Hypoxie spricht man, wenn das Gewebe unzureichend mit Sauerstoff versorgt wird. Die Sauerstoffsättigung wird am O2C-Gerät in Prozent angegeben.

- Relative Hämoglobinmenge (rHb) [AU]

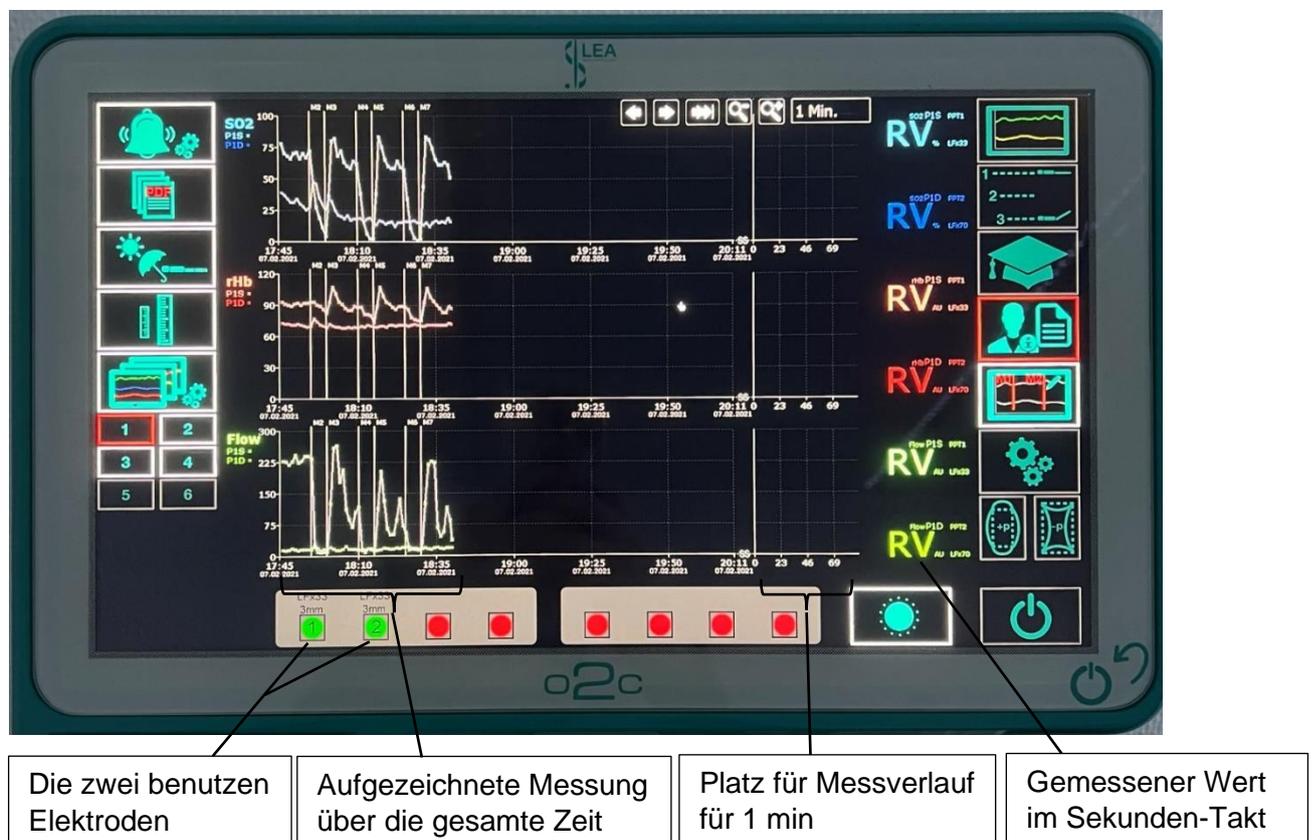
Die relative Hämoglobinmenge, welche durch das O2C-Gerät bestimmt wird, gibt eine Auskunft über den Füllzustand der Mikrogefäße, vor allem der Venolen, und dient als Indikator für die Diagnose eines venösen Staus. Die relative Hämoglobinmenge wird

am O2C-Gerät in arbiträren Einheiten angegeben. (LEA-Medizintechnik-Gießen, 2016)

Im Folgenden ist der Monitor des O2C-Gerätes dargestellt (Abbildung 7). Die unterschiedlich gefärbten Kurven zeigen jeweils die Messung der Gewebesauerstoffsättigung SO₂ in blau (oben), der relativen Hämoglobinmenge rHb in rot (mittig) und der Blutfluss Flow in grün (unten). Dabei entspricht jeweils die obere der zwei gleichfarbigen Kurven der Elektrode der Hand und die untere Kurve der Beinelektrode. Ganz rechts werden im Sekunden-Takt die Messwerte in Zahlen angegeben, wobei der obere Messwert wieder die Handelektrode widerspiegelt, während der untere Messwert zur Beinelektrode gehört. Im Beispiel hier steht lediglich „RV“, da die Messung bereits abgeschlossen ist. Daneben wird der Verlauf der Kurven für eine Minute aufgezeichnet und am Ende der Minute wird der durchschnittliche Werte der jeweiligen Elektrode auf das Liniendiagramm links übertragen, sodass man dort den Verlauf der vollständigen Messung über die 55 min nachvollziehen kann.

Abbildung 7

Monitor des O2C-Gerätes am Ende einer Messung



2.3.2 Messprinzip

- Laser-Doppler-Spektroskopie

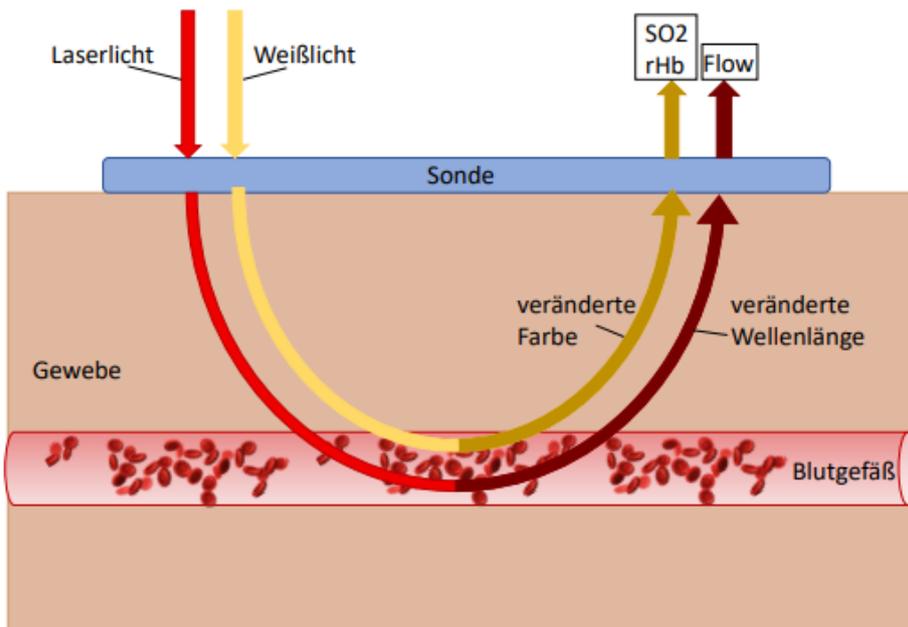
Für die Bestimmung des Blutflusses wird die Laser-Doppler-Spektroskopie genutzt, welche ähnlich funktioniert wie das Ultraschall-Dopplerverfahren, bei welchem es zur Änderung der Frequenz einer Welle kommt, abhängig von der Bewegung von Quelle und Empfänger zueinander. Bewegen sich diese aufeinander zu, führt dies zu einer Frequenzsteigerung des Signals, entfernen sie sich voneinander, lässt die Frequenz des Signals nach. Das O2C setzt Laserlicht (Halbleiterdiode; <30 mW) zur Detektion der Erythrozyten ein. Die Bewegung der Erythrozyten erzeugt die für das Doppler-Verfahren notwendige Verschiebung im zurückgeworfenen Laserlicht und somit eine Mengendifferenz im detektierten Laserlicht, aus welchem das Gerät die Anzahl der Erythrozyten berechnet und schließlich auch die Blutflussgeschwindigkeit berechnen kann (LEA-Medizintechnik-Gießen, 2016)

- Weißlichtspektrometrie

Mittels der Weißlichtquelle (Halogenlampe; 20W) werden die Parameter Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und die relative Hämoglobinmenge im Gewebe erfasst. Für die Detektion der Sauerstoffsättigung nutzt das O2C dabei vergleichbar zur Pulsoxymetrie die Farbveränderung des helleren oxygenierten Hämoglobins gegenüber dem dunkleren ungesättigten Hämoglobin, um den Grad der Sauerstoffsättigung des Blutes zu bestimmen. Durch die unterschiedlichen Farben werden die Wellenlängen des ausgesendeten Weißlichtes im Gewebe verändert, wodurch anschließend bei der Messung der Wellenlänge Rückschlüsse über den Sauerstoffgehalt im Gewebe getroffen werden kann. Die relative Hämoglobinmenge im Zielgewebe wird über die Absorptionsrate des Weißlichts errechnet. Hämoglobin ist der stärkste Lichtabsorber im Gewebe. Befindet sich viel Blut im beleuchteten Messabschnitt, so wird durch das Hämoglobin viel Licht absorbiert und die Sonde des O2C-Gerätes kann entsprechend nur wenig Licht detektieren. Aus dem absorbierten Licht kann anschließend die relative Hämoglobinmenge berechnet werden (LEA-Medizintechnik-Gießen, 2016) (Krug, 2006).

Abbildung 8

Schematische Darstellung des Messprinzips des O2C-Geräts durch Laserdoppler und Weißlichtspektroskopie.



Anmerkung. In Anlehnung an (LEA Medizintechnik Deutschland, Gießen)

2.4 Datenauswertung

Der einheitliche Anamnesebogen, sowie die elektronisch erfassten Messwerte des O2C-Geräts wurden mit dem Programm Excel aufbereitet (Microsoft Excel 2021, Version 2301) und für die statistische Auswertung der Daten in die Statistiksoftware SPSS (IBM Corp. Released 2022, Version 29) und in die Statistiksoftware R (R Core Team, 2020; Version 4.2.2) übertragen. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf $\alpha = .05$ gesetzt. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Excel, die Erstellung von Abbildungen im Einleitungsteil mittels Powerpoint (Microsoft Powerpoint 2021, Version 2302) und Notability (Abb. 1, Abb. 2). Alle relevanten Daten und Ergebnisse sind in Tabellen und Grafiken dargestellt und werden im Ergebnisteil aufgeführt.

Da ein Vorher-Nachher-Vergleich der Daten des prognostizierten RIC-Effekts (Messwerte der Beinelektrode) angestrebt wurde und es drei zu vergleichende Gruppen gab, wurde für die statistische Auswertung eine ANCOVA herangezogen. Diese vergleicht nicht nur den post-Zeitpunkt (Zeitpunkt am Ende der Messung) der

einzelnen Gruppen miteinander und überschätzt somit den Gruppeneffekt (im Vgl. zu einer ANOVA), sondern berücksichtigt auch die jeweilige Baseline der Gruppen und kann dadurch den Gruppeneffekt unter der Berücksichtigung der Baseline-Werte schätzen. Das angenommene Regressionsmodell lautet $y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Baseline}_{ij} + \beta_2 * \text{Gruppe}_i + \varepsilon_{ij}$ (mit y_{ij} = Flow/SO₂/rHb zu post von Vp_j (j = 1,...,65) in Gruppe_i (i = 1,2,3); β_0 = y-Achsenabschnitt, β_1 = Effekt des Flow/SO₂/rHb zu Baseline von Vp_j in Gruppe_i; β_2 = Effekt der Gruppe_i; ε_{ij} = zufälliger Effekt der Vp_j in Gruppe_i). Die Modellannahmen wurden grafisch überprüft und bei systematischer Abweichung von der Normalverteilungsannahme, wurden die Daten log-transformiert und auf eine bessere Anpassung getestet. War dies der Fall, wurde mit log-transformierten Daten gerechnet. Bei besonders einflussreichen Beobachtungen wurden die Daten infolgedessen ausgeschlossen (siehe SO₂ Versuchsperson 45). Es erfolgte eine Konsistenzüberprüfung mithilfe einer ANOVA. Das Regressionsmodell lautet $y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Gruppe}_i + \varepsilon_{ij}$ (mit y_{ij} = Flow/SO₂/rHb zu post von Vp_j (j = 1,...,65) in Gruppe_i (i = 1,2,3); β_0 = y-Achsenabschnitt, β_1 = Effekt der Gruppe_i; ε_{ij} = zufälliger Effekt der Vp_j in Gruppe_i). Bei einem signifikanten Ergebnis wurden post-hoc Analysen mittels t-Tests durchgeführt, um die Richtung des Effekts zu klären.

Zusätzlich zu den gemessenen Absolut-Werten durch das O₂C-Gerät wurde die relative Änderung der Werte im Verhältnis zum Ausgangswert bestimmt. Der Ausgangswert (Baselinewert) entspricht dabei 1 = 100 %. Somit kann die Veränderung über die Zeit besser nachvollzogen und die Gruppen untereinander besser verglichen werden.

Die demografischen Daten der Probanden (Alter und BMI) wurden mittels ANOVA verglichen und anschließend wurden post-hoc t-Tests zur Detektion der Gruppenunterschiede herangezogen. Zur Analyse von Stichprobenunterschiede der nominalverteilten Anamnesedaten (Raucherstatus, Kaffeekonsum) wurden χ^2 -Tests berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 67 gesunde Probanden teil, welche anhand ihres Geschlechts und der Einnahme von hormoneller Kontrazeption in drei Gruppen unterteilt wurden, „Männlich“, „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“. Zwei Probandinnen aus der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ mussten die Untersuchung vorzeitig abbrechen, da sie nach Eröffnen der Blutdruckmanschette nach der ersten Ischämiephase synkopierte und wurden deshalb in der statistischen Auswertung ausgeschlossen, sodass am Ende 65 Probanden eingeschlossen und ausgewertet wurden. In der Tabelle 1 sind alle demografischen Daten der Probanden aufgeführt. Die eingeschlossenen Probanden waren zwischen 19 und 38 Jahre alt. Hinsichtlich des Alters zeigte die ANOVA, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2, 62) = 3,13, p = .051$) gibt. Hinsichtlich des BMIs zeigte die ANOVA, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2, 62) = 5,96, p = .004, \eta^2 = 0,16$) gibt. Es wurden post-hoc t-Tests durchgeführt zum Aufdecken der Gruppenunterschiede im BMI. Die Gruppe „Männlich“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ unterscheiden sich signifikant im BMI ($t(31,53) = 3,50, p = .001$), die Gruppe „Männlich“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterschieden sich nicht signifikant im BMI ($t(38,86) = 1,57, p = .124$) und auch die Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ unterschieden sich nicht signifikant in ihrem BMI ($t(39,26) = -1,95, p = .059$). Der BMI aller Probanden lag zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $29,7 \text{ kg/m}^2$. In allen drei Gruppen gaben jeweils 2 Personen an, regelmäßig zu rauchen (M: 10 %, WM: 9,09 %, WO: 8,70 %). Es wurde ein Chi²-Test zwischen den Gruppen und dem Rauchverhalten durchgeführt und es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(2) = 0,02, p = .989, \phi = 0,019$). In der Gruppe „Männlich“ gaben 13 Probanden an, regelmäßig Kaffee zu trinken (65 %), in der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ 15 Probandinnen (68,18 %) und in der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ 12 Probandinnen (52,17 %). Es wurde ein Chi²-Test zwischen den Gruppen und dem Kaffeekonsum durchgeführt und es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2(2) = 1,364, p = .506, \phi = 0,145$). In der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ wurde die hormonelle Kontrazeption im Schnitt 4,1 Jahre eingenommen ($M = 4,14, SD = 3,08$). Die Zeit seit der Menarche wurde in der Gruppe

„Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ mit 9,9 Jahren angegeben ($M = 9,91$, $SD = 3,78$) und in der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ mit 11,3 Jahren ($M = 11,26$, $SD = 3,06$). Da Größe und Gewicht stark abhängig vom Geschlecht sind, erfolgte kein statistischer Vergleich dieser Messwerte.

Tabelle 1

Mittelwerte, Standardabweichungen und Prozentangaben in Klammer der demografischen Daten der jeweiligen Gruppen mit den dazugehörigen statistischen Tests zur Beurteilung von Unterschieden zwischen den Gruppen

Daten	Gruppe			Statistischer Test	p	Effektstärke
	M $M \pm SD$	WM $M \pm SD$	WO $M \pm SD$			
Anzahl	20	22	23			
Alter [J]	25,50 ± 5,03	22,59 ± 3,45	24,04 ± 2,60	$F(2, 62) = 3,13$.051	-
Größe [cm]	180,65 ± 7,53	167,5 ± 6,95	168,30 ± 5,92	-	-	-
Gewicht [kg]	77,2 ± 10,11	59,45 ± 7,39	63,39 ± 6,46	-	-	-
BMI [kg/m ²]	23,75 ± 2,84	21,15 ± 1,79	22,43 ± 2,59	$F(2, 62) = 5,96$.004	0,16
Raucher	2 (10%)	2 (9,1%)	2 (8,7%)	$\chi^2(2) = 0,02$.989	-
Kaffeekonsum	13 (65%)	15 (68,2%)	12 (52,17%)	$\chi^2(2) = 1,36$.506	-
Menarche [J]	-	9,91 ± 3,78	11,26 ± 3,06	-	-	-
Hormonelle Kontrazept. [J]	-	4,14 ± 3,08	-	-	-	-

Anmerkung. M = „Männlich“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“; bei der angegebenen Effektstärke handelt es sich beim BMI (berechnet mittels ANOVA) um Eta-Quadrat (η^2)

3.2 Mikrozirkulation

3.2.1 Direkte Ischämie – Handelektrode

Die direkte Ischämie, welche wir während den 5-minütigen Ischämiephasen mit einer Blutdruckmanschette am rechten Oberarm erzeugt haben, wurde mittels Elektrode am rechten Thenar der Hand gemessen und diente als Nachweis der Entsättigung.

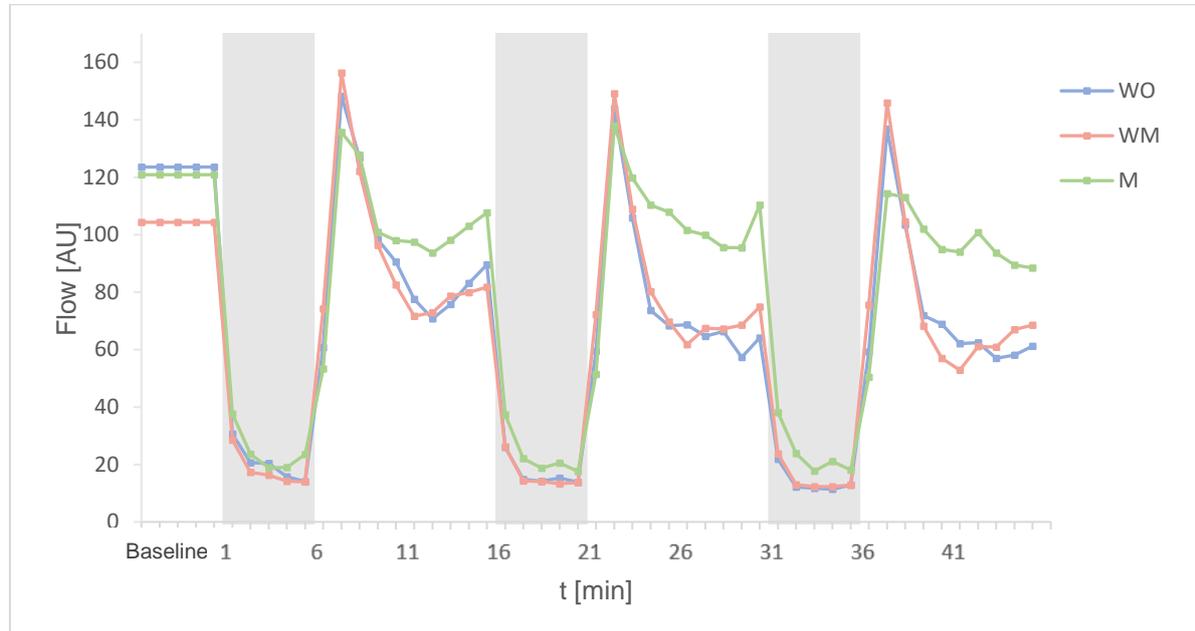
3.2.1.1 Blutfluss (Flow)

Der Blutfluss der rechten Hand fiel während der Ischämiephasen bei allen Gruppen stark ab (M: - 85,47 %, WM: - 88,23 %, WO: - 90,79 %) und diente somit als Nachweis der Ischämie des rechten Arms. Mit Beginn der jeweiligen Reperfusionphasen stieg der Blutfluss bei allen Gruppen wieder an und überstieg den Ausgangswert (M: + 14 %, WM: + 49,84 %, WO: + 20 %). Im weiteren Verlauf der Reperfusionphase nahmen die Werte des Blutflusses in allen Gruppen wieder langsam ab. Der Anstieg in der zweiten und dritten Reperfusionphase war nicht ganz so stark ausgeprägt wie der Peak in der ersten Reperfusionphase. Am Ende der drei Konditionierungszyklen lag der Blutfluss der Gruppe „Männlich“ bei 77,13 % des Ausgangswertes, der der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ bei 59,47 % und der der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ bei 48,72 % des Ausgangswertes.

Es zeigte sich somit, dass der Blutfluss nach den 45 min der Konditionierungszyklen bei allen drei Gruppen nicht wieder den Ausgangswert erreichte. Die Verläufe der drei Gruppen waren vergleichbar.

Abbildung 9

Vergleich der Veränderung des Blutflusses (Flow) in AU im Verlauf der Messung an der Hand (direkte Ischämie)



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 2

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) des Blutflusses (Flow) der Hand in AU der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	$M \pm SD$ [AU]	Δ	$M \pm SD$ [AU]	Δ	$M \pm SD$ [AU]	Δ
Baseline	120,89 ± 69,35	1,00	104,31 ± 69,29	1,00	123,48 ± 64,02	1,00
5	24,48 ± 24,41	0,20	18,03 ± 14,29	0,17	20,28 ± 17,72	0,16
10	103,09 ± 65,75	0,85	106,28 ± 70,03	1,02	104,90 ± 66,93	0,85
15	99,96 ± 66,06	0,83	76,94 ± 53,72	0,74	79,33 ± 54,43	0,64
20	23,20 ± 21,36	0,19	16,29 ± 14,50	0,16	16,82 ± 14,72	0,14
25	105,44 ± 71,03	0,87	95,99 ± 70,42	0,92	90,19 ± 65,55	0,73
30	100,53 ± 65,35	0,83	67,94 ± 48,88	0,65	64,19 ± 50,10	0,52
35	23,77 ± 21,34	0,20	14,81 ± 13,27	0,14	13,99 ± 10,73	0,11

40	94,89 ± 66,36	0,78	90,22 ± 74,42	0,86	88,00 ± 66,35	0,71
45	93,24 ± 62,51	0,77	62,03 ± 50,37	0,59	60,16 ± 47,50	0,49
Maximum	137,84 (22. min)	1,14	156,30 (7. min)	1,50	148,22 (7.min)	1,20
Minimum	17,56 (20. min)	0,15	12,28 (33. min)	0,12	11,37 (34. min)	0,09

Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

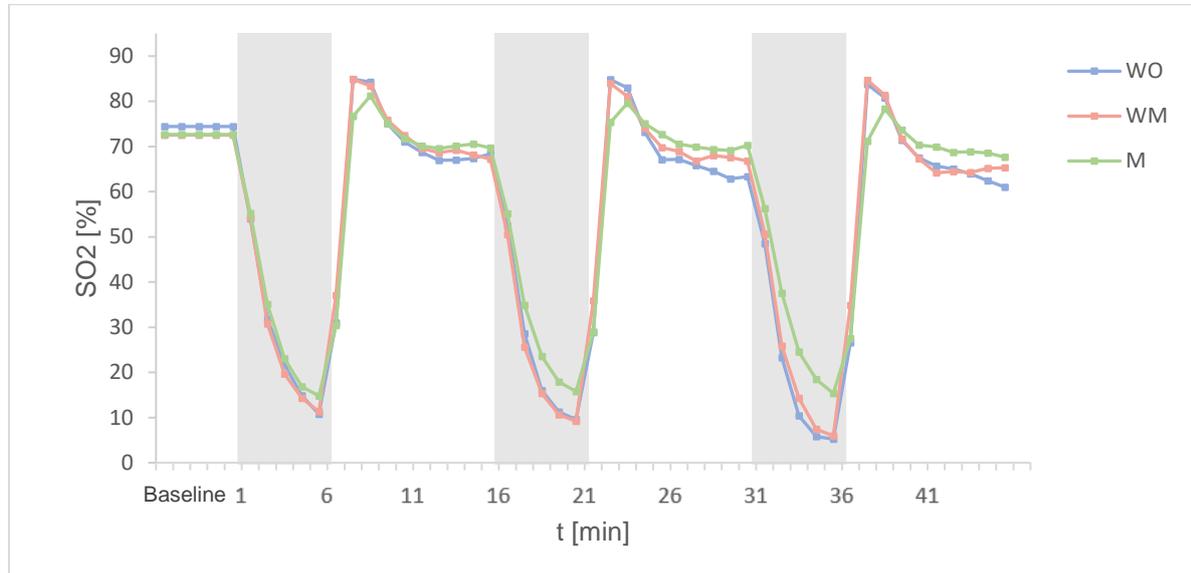
3.2.1.2 Gewebesauerstoffsättigung (SO₂)

Auch die Gewebesauerstoffsättigung zeigte am rechten Thenar während der Ischämie-Phasen eine deutliche Reduktion der Werte im Vergleich zum Ausgangswert (M: - 79,63 %, WM: - 91,84 %, WO: - 92,99 %). In der anschließenden Reperfusion kam es zu einer überschießenden Steigerung der Gewebesauerstoffsättigung im Vergleich zum Ausgangswert (M: + 11,81 %, WM: + 17,05 %, WO: + 14,08 %) und auch vergleichbar zum Parameter Blutfluss kam es hier anschließend wieder zu einem langsamen Abfall in der restlichen Reperfusionphase. Nach den drei Konditionierungszyklen lag die Gewebesauerstoffsättigung bei der Gruppe „Männlich“ bei 94,63 % des Ausgangswertes, bei der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ bei 89,20 % des Ausgangswertes und bei der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ bei 85,49 % des Ausgangswertes.

Es zeigte sich somit, dass die Gewebesauerstoffsättigung nach den 45 min der Konditionierungszyklen bei allen drei Gruppen nicht wieder den Ausgangswert erreichte, genauso wie der Blutfluss. Die Verläufe der drei Gruppen waren vergleichbar.

Abbildung 10

Vergleich Veränderung der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) in % im Verlauf der Messung an der Hand (direkte Ischämie)



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 3

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) in % der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	$M \pm SD$ [%]	Δ	$M \pm SD$ [%]	Δ	$M \pm SD$ [%]	Δ
Baseline	72,64 ± 9,81	1,00	72,51 ± 9,06	1,00	74,42 ± 11,07	1,00
5	28,98 ± 21,59	0,40	26,06 ± 22,61	0,36	26,64 ± 22,51	0,36
10	67,05 ± 23,74	0,92	70,72 ± 24,78	0,98	69,24 ± 25,92	0,93
15	70,00 ± 9,08	0,96	68,55 ± 9,59	0,95	67,67 ± 11,72	0,91
20	29,42 ± 20,18	0,41	22,24 ± 20,37	0,31	23,54 ± 20,87	0,32
25	66,32 ± 23,74	0,91	68,92 ± 25,93	0,95	67,37 ± 25,66	0,91
30	69,83 ± 9,76	0,96	67,59 ± 11,52	0,93	64,74 ± 10,23	0,87
35	30,43 ± 20,30	0,42	20,80 ± 19,83	0,29	18,63 ± 18,78	0,25
40	64,19 ± 23,91	0,88	67,95 ± 25,61	0,94	66,01 ± 26,47	0,89

45	68,74 ± 8,75	0,95	64,68 ± 12,67	0,89	63,62 ± 11,57	0,85
Maximum	81,22 (8. min)	1,12	84,87 (7. min)	1,17	84,90 (7. min)	1,14
Minimum	14,8 (5. min)	0,20	5,92 (35. min)	0,08	5,22 (35. min)	0,07

Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

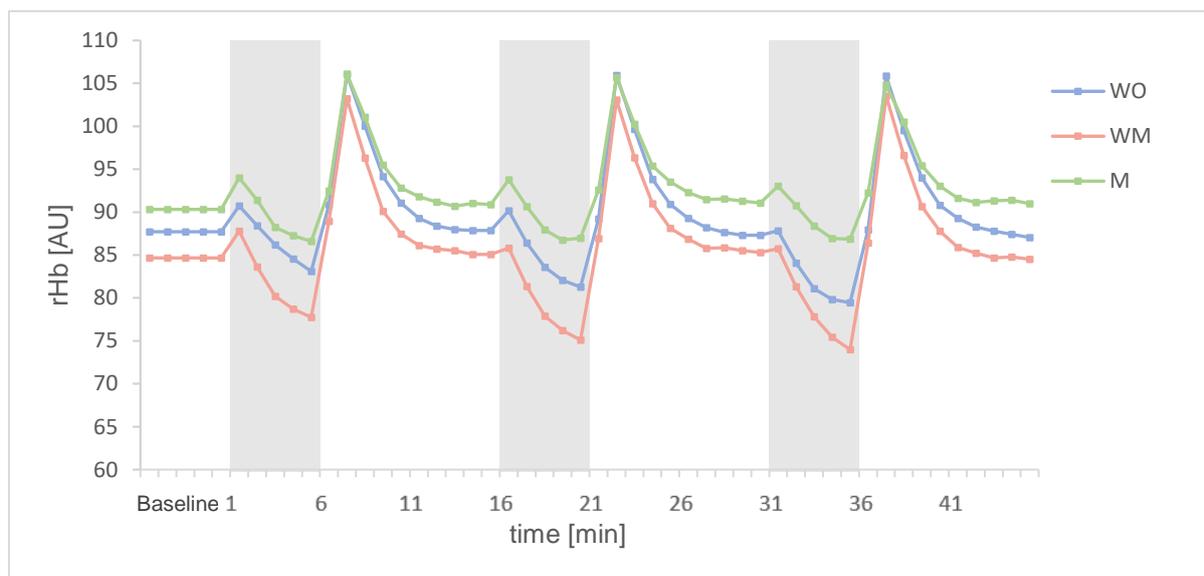
3.2.1.3 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

Auch die relative Hämoglobinmenge sank während der 5-minütigen Ischämiephasen am rechten Thenar ab (M: - 4,12 %, WM: - 12,6 %, WO: - 9,42 %). Bei der anschließenden Reperfusion stieg die relative Hämoglobinmenge wieder an und überstieg die Werte zu Beginn der Messung (M: + 17,46 %, WM: + 22,29 %, WO: 20,92). Auch hier zeigte sich, dass in der restlichen Reperfusionsphase die Werte wieder langsam fielen. Am Ende der drei Konditionierungszyklen erreichte die relative Hämoglobinmenge annähernd die Ausgangswerte.

Es konnte somit nahezu keine Steigerung oder Reduktion der relativen Hämoglobinmenge am Ende der Messung im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die Verläufe der drei Gruppen waren vergleichbar.

Abbildung 11

Vergleich Veränderung der relativen Hämoglobinmenge (rHb) in AU im Verlauf der Messung an der Hand (direkte Ischämie)



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 4

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der relativen Hämogloblinmenge (rHb) in AU der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	M \pm SD [AU]	Δ	M \pm SD [AU]	Δ	M \pm SD [AU]	Δ
Baseline	90,31 \pm 4,85	1,00	84,65 \pm 8,78	1,00	87,71 \pm 7,38	1,00
5	89,50 \pm 6,35	0,99	81,61 \pm 9,53	0,96	86,60 \pm 8,78	0,99
10	97,58 \pm 7,98	1,08	93,21 \pm 10,70	1,10	96,43 \pm 9,14	1,10
15	91,12 \pm 4,21	1,01	85,50 \pm 7,57	1,01	88,27 \pm 6,15	1,01
20	89,21 \pm 6,51	0,99	79,28 \pm 10,51	0,94	84,71 \pm 7,21	0,97
25	97,48 \pm 7,83	1,08	93,08 \pm 11,51	1,10	95,90 \pm 9,42	1,09
30	91,53 \pm 4,02	1,01	85,86 \pm 7,30	1,01	87,94 \pm 5,33	1,00
35	89,20 \pm 5,93	0,99	78,86 \pm 10,31	0,93	82,46 \pm 6,35	0,94
40	97,20 \pm 7,58	1,08	93,00 \pm 11,49	1,10	95,61 \pm 9,47	1,09
45	91,29 \pm 3,78	1,01	85,00 \pm 6,57	1,00	87,96 \pm 5,22	1,00
Maximum	106,08 (7. min)	1,17	103,52 (37. min)	1,22	106,06 (7. min)	1,21
Minimum	86,59 (5. min)	0,96	73,98 (35. min)	0,87	79,45 (35. min)	0,91

Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

3.2.2 RIC-Effekt – Oberschenkelelektrode

Die Elektrode, welche am lateralen linken Oberschenkel angebracht wurde, galt als Messwert zur Erfassung des prognostizierten RIC-Effekt. Die Elektrode war fernab vom eigentlichen Ischämiegebiet (rechter Oberarm) und zeigte, wie sich der Blutfluss, die Gewebesauerstoffsättigung und die relative Hämogloblinmenge im restlichen Körper während einer Ischämie veränderten.

3.2.2.1 Blutfluss (Flow)

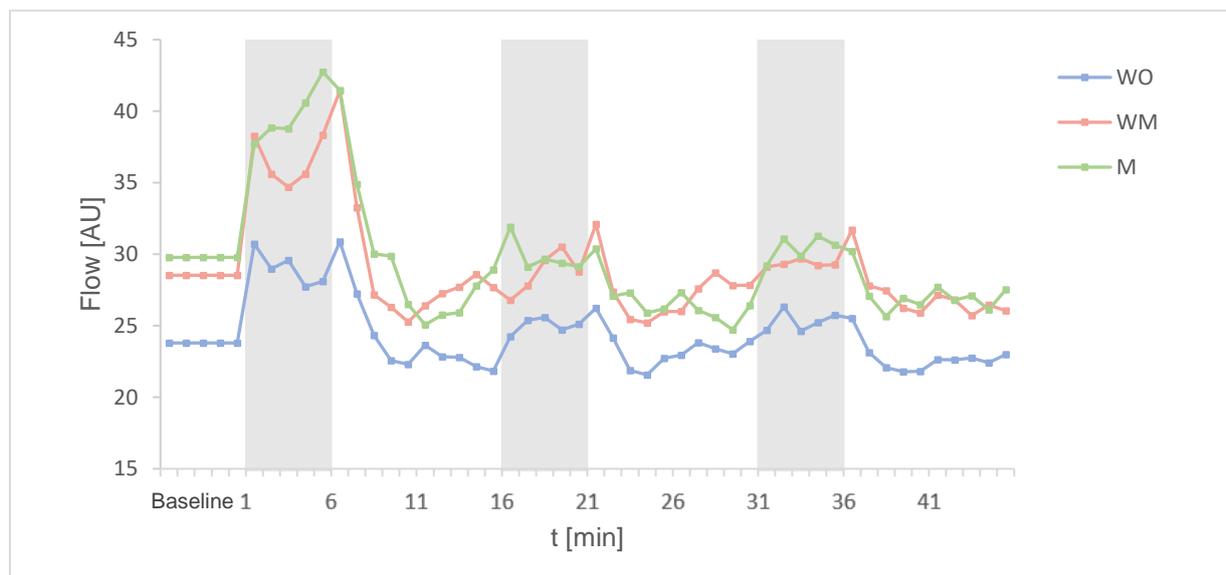
Der Blutfluss des Oberschenkels stieg während der ersten Ischämiephase stark an und erreichte sein Maximum in allen drei Gruppen am Ende der ersten Ischämiephase oder eine Minute danach (M: + 43,55 % in 5. min, $p = .031$; WM: + 45,27 % in 6. min, $p < .001$; WO: + 29,80 % in 6. Min, $p < .001$). In der anschließenden Reperfusionphase kam es in allen drei Gruppen zu einem deutlichen Abfall des

Blutflusses unter den Ausgangswert. In den anschließenden zwei Ischämiephasen kam es erneut zu einem Anstieg des Blutflusses, jedoch war der Peak deutlich weniger stark ausgeprägt als in der 1. Ischämiephase. Am Ende der drei Konditionierungszyklen lag der Wert des Blutflusses des Oberschenkels bei allen drei Gruppen unter dem Ausgangswert (M: - 7,56 %, WM: - 8,66 %, WO: - 3,32 %).

Es konnte somit in allen drei Gruppen keine Steigerung des Blutflusses verzeichnet werden und der beschriebene treppenartige Verlauf von Vorstudien blieb aus (Kolbenschlag et al., 2015). Der Verlauf der Kurven waren vergleichbar.

Abbildung 12

Vergleich der Veränderung des Blutflusses (Flow) in AU des Oberschenkels im Verlauf der Messung



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 5

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) des Blutflusses (Flow) in AU der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	$M \pm SD$ [AU]	Δ	$M \pm SD$ [AU]	Δ	$M \pm SD$ [AU]	Δ
Baseline	29,78 ± 14,60	1,00	28,52 ± 14,34	1,00	23,79 ± 9,37	1,00

5	39,74 ± 19,30	1,33	36,50 ± 22,13	1,28	29,02 ± 13,95	1,22
10	32,55 ± 16,01	1,09	30,69 ± 18,72	1,08	25,47 ± 11,74	1,07
15	26,70 ± 10,83	0,90	27,53 ± 13,07	0,97	22,65 ± 9,01	0,95
20	29,84 ± 13,89	1,00	28,69 ± 14,05	1,01	25,01 ± 10,49	1,05
25	27,37 ± 11,21	0,92	27,22 ± 13,54	0,95	23,32 ± 10,54	0,98
30	26,02 ± 10,09	0,87	27,59 ± 13,38	0,97	23,43 ± 9,20	0,98
35	30,41 ± 13,49	1,02	29,32 ± 14,23	1,03	25,32 ± 13,93	1,06
40	27,27 ± 11,38	0,92	27,81 ± 14,15	0,98	22,86 ± 8,99	0,96
45	27,03 ± 11,71	0,91	26,45 ± 12,68	0,93	22,68 ± 9,62	0,95
Maximum	42,75 (5.min)	1,44	41,43 (6.min)	1,45	30,88 (6.min)	1,30
Minimum	24,72 (29.min)	0,83	25,20 (24.min)	0,88	21,57 (24.min)	0,91

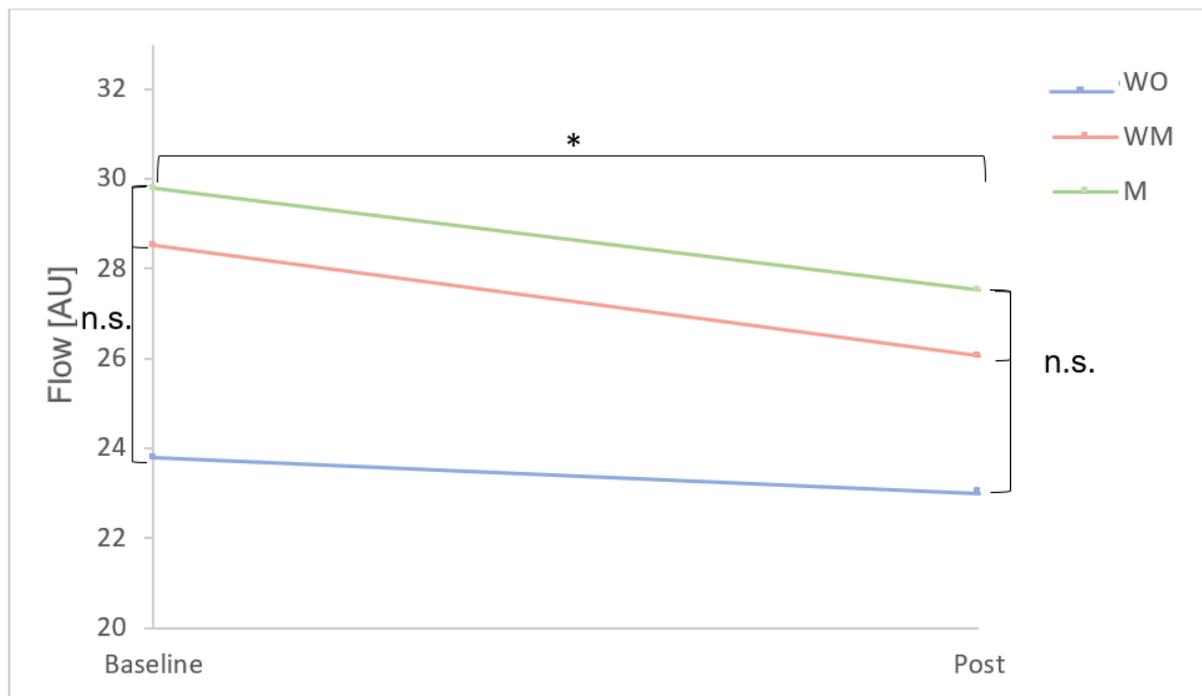
Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Für die Auswertung der Daten des Blutflusses (Flow) am Oberschenkel des linken Beins wurde eine ANCOVA berechnet, wobei der Blutfluss zum post-Zeitpunkt die abhängige Variable darstellt, während „die Gruppe“ als Prädiktor mit dem Flow zum Baseline-Zeitpunkt als Kovariable fungiert. Die Modellannahmen wurden überprüft. Es zeigte sich eine systematische Abweichung von der Normalverteilungsannahme. Die Daten wurden aufgrund dessen log-transformiert und auf eine bessere Anpassung getestet. Die Normalverteilungsannahme ist dadurch jedoch nicht stärker erfüllt. Alle weiteren Modellannahmen sind erfüllt. Es wird daher nicht mit log-transformierten Daten gerechnet. Es fanden sich keine besonders einflussreichen Beobachtungen. Die ANCOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Baseline-Werts ($F(1, 59) = 104.40, p < .005, \eta_p^2 = 0.64$). Der Baseline-Wert hat somit einen signifikanten Einfluss auf den Endwert. Es zeigte sich jedoch kein Haupteffekt der Gruppen ($F(2, 59) = 0.04, p = .959$). Die Gruppen unterschieden sich somit nicht signifikant in ihren Baseline-adjustierten Endwerten. Außerdem lag kein Interaktionseffekt zwischen dem Baseline-Wert und der Gruppe vor ($F(2, 59) = 0.27, p = .768$). Es erfolgte eine Konsistenz-Überprüfung zu den Baseline-Unterschieden zwischen den Gruppen mithilfe einer ANOVA. Die Modellannahmen waren erfüllt und es zeigte sich keine besonders einflussreiche Beobachtung. Die ANOVA zeigte, dass keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Baseline-Werten vorlagen ($F(2, 62) = 1.77, p = .179$). Die Ergebnisse sind somit konsistent. Es wurde ein post-hoc t-Test zur Überprüfung von

signifikanten Unterschieden zwischen den Baseline-Werten und den post-Werten über alle Gruppen hinweg durchgeführt (da weder Unterschiede in den Baseline-Werten, noch in den post-Werten zwischen den Gruppen vorliegen). Es zeigte sich, dass sich die Baseline-Werte und die post-Werte signifikant über alle Gruppen hinweg unterscheiden ($t(64) = -2.05, p = .044, d = 0.25$).

Abbildung 13

Vergleich von Baseline und post-Wert des Blutflusses (Flow) in AU des Oberschenkels



Anmerkung. N.s. = nicht signifikant, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

3.2.2.2 Gewebesauerstoffsättigung (SO₂)

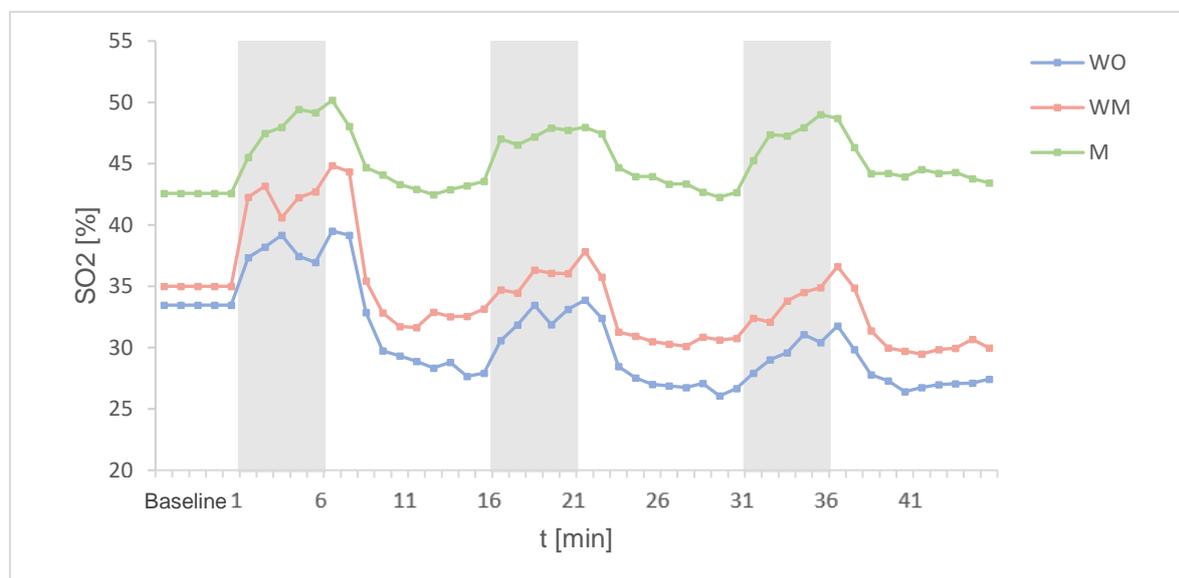
Die Gewebesauerstoffsättigung des Oberschenkels stieg während der ersten Ischämiephase in allen drei Gruppen stark an und erreichte sein Maximum kurz danach (M: + 17,80 % in 6. min, $p < .001$; WM: + 28,08 % in 6. min, $p < .001$; WO: + 18,05 % in 6. min, $p < .001$). In der anschließenden Reperfusionphase fiel die Gewebesauerstoffsättigung wieder ab, wobei die Sättigung der Gruppe „Männlich“ nicht unter den Ausgangswert fiel, jedoch die der Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ stärker sank und unter den Wert der Baseline fiel. In den nachfolgenden zwei Ischämiephasen kam es zu

einem erneuten Anstieg der Sauerstoffsättigung des Oberschenkels, wobei die Peaks der Gruppe „Männlich“ vergleichbar waren zur ersten Ischämiephase, die der Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ geringer ausgeprägt waren. Am Ende der drei Konditionierungszyklen verzeichnete die Gruppe „Männlich“ einen leichten Anstieg der Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Ausgangswert (+ 1,97 %), die der Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ lagen jedoch unter dem Ausgangswert (WM: - 14,37 %, WO: - 18,05 %).

Dies zeigte den Trend, dass die Gruppe „Männlich“ im Vergleich zu den zwei weiblichen Gruppen mithilfe der ischämischen Konditionierung seine Gewebesauerstoffsättigung leicht verbessern konnte, jedoch war der Unterschied Baseline vs. post der Gruppe „Männlich“ nicht statistisch signifikant. Die Kurven der weiblichen Gruppen waren vergleichbar, die Gruppe „Männlich“ zeigte jedoch einen anderen Verlauf.

Abbildung 14

Vergleich der Veränderung der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) in % des Oberschenkels im Verlauf der Messung



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 6

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) in % der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	M \pm SD [%]	Δ	M \pm SD [%]	Δ	M \pm SD [%]	Δ
Baseline	42,59 \pm 8,02	1,00	35,01 \pm 11,73	1,00	33,47 \pm 9,96	1,00
5	47,91 \pm 10,60	1,12	42,19 \pm 13,11	1,21	37,83 \pm 13,33	1,13
10	46,06 \pm 10,01	1,08	37,84 \pm 12,11	1,08	34,13 \pm 12,75	1,02
15	43,01 \pm 9,64	1,01	32,56 \pm 9,07	0,93	28,32 \pm 9,01	0,85
20	47,28 \pm 11,67	1,11	35,52 \pm 11,32	1,01	32,18 \pm 11,07	0,96
25	45,61 \pm 10,75	1,07	33,26 \pm 10,65	0,95	29,86 \pm 10,55	0,89
30	42,86 \pm 10,49	1,01	30,53 \pm 8,85	0,87	26,69 \pm 8,89	0,80
35	47,37 \pm 12,51	1,11	33,54 \pm 10,07	0,96	29,60 \pm 10,99	0,88
40	45,48 \pm 12,18	1,07	32,51 \pm 9,77	0,93	28,62 \pm 9,35	0,86
45	44,07 \pm 12,45	1,03	29,99 \pm 8,27	0,86	27,05 \pm 8,95	0,81
Maximum	50,17 (6. min)	1,18	44,84 (6. min)	1,28	39,51 (6. min)	1,18
Minimum	42,27 (29. min)	0,99	29,47 (41. min)	0,84	26,04 (29. min)	0,78

Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen; WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

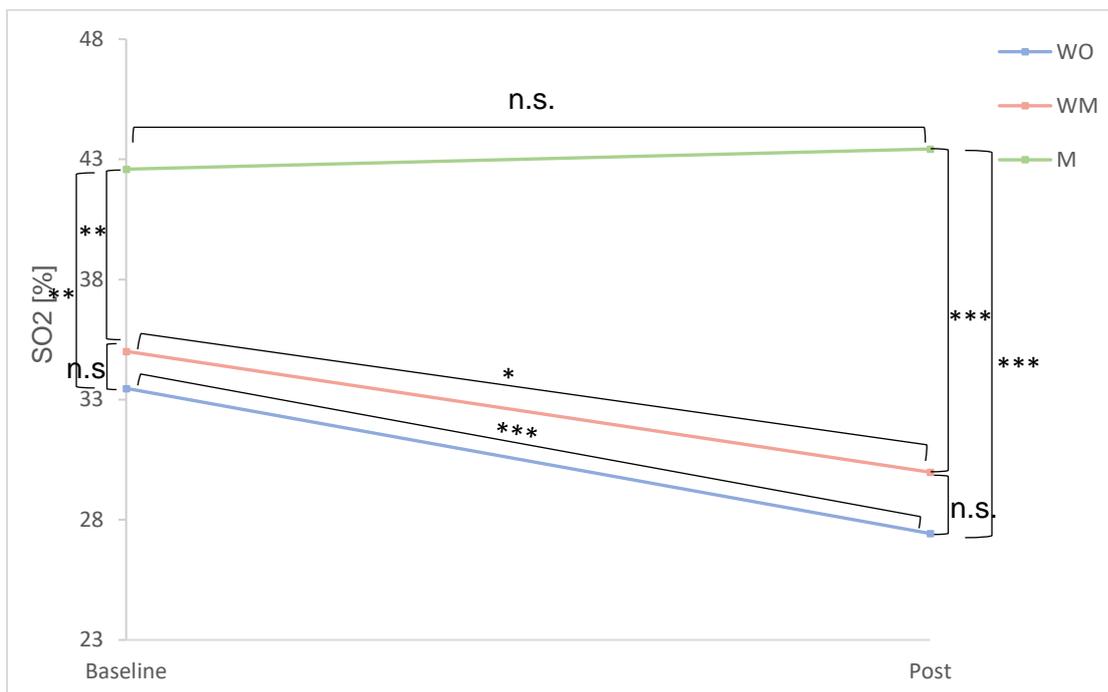
Für die Auswertung der Daten der Gewebesauerstoffsättigung während der indirekten Ischämie (Oberschenkelelektrode des linken Beins) wurde eine ANCOVA berechnet, wobei die Gewebesauerstoffsättigung SO₂ zum post-Zeitpunkt die abhängige Variable darstellt, während „die Gruppe“ als Prädiktor mit der SO₂ zum Baseline-Zeitpunkt als Kovariable fungiert. Die Modellannahmen wurden überprüft, jedoch zeigte sich eine systematische Abweichung der Daten von der Normalverteilungsannahme und eine besonders einflussreiche Beobachtung. Die Daten wurden aufgrund dessen log-transformiert und auf eine bessere Anpassung getestet. Die Modellannahmen wurden erneut überprüft und es zeigte sich eine Normalverteilungsannahme. Es wird daher im Folgenden mit log-transformierten Daten gerechnet und diese werden berichtet. Auch mit den log-transformierten Daten zeigte sich eine besonders einflussreiche Beobachtung (Versuchsperson 45). Die Versuchsperson wird infolgedessen

ausgeschlossen. Die ANCOVA zeigte, dass ein Haupteffekt des Baseline-Werts vorliegt ($F(1, 58) = 56.13, p < .005, \eta_p^2 = 0.49$). Der Baseline-Wert hat somit einen signifikanten Einfluss auf den Endwert. Zudem zeigte sich, dass ein Haupteffekt der Gruppen vorliegt ($F(2, 58) = 5.92, p = .005, \eta_p^2 = 0.17$). Die Gruppen unterscheiden sich somit signifikant in ihren Baseline-adjustierten Endwerten. Zudem zeigte sich, dass kein Interaktionseffekt zwischen dem Baseline-Wert und den Gruppen vorliegt. Des Weiteren erfolgte eine Konsistenzüberprüfung der Baseline-Unterschieden zwischen den Gruppen mithilfe einer ANOVA. Die Modellannahmen waren erfüllt. Die ANOVA zeigte, dass ein Haupteffekt der Gruppen vorliegt ($F(2, 61) = 8.42, p < .005, \eta_p^2 = 0.22$) und die Gruppen sich somit signifikant in ihrem Baseline-Wert unterscheiden. Es erfolgte eine post-hoc Analyse mittels t-Tests zur Art der Baseline-Unterschiede. Es zeigte sich, dass sich „Männlich“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ signifikant unterscheiden in ihren Baseline-Werten ($t(35,29) = 3.23, p = .003, d = 1.09$). Auch die Gruppen „Männlich“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterschieden sich signifikant in ihren Baseline-Werten ($t(35,37) = 3.73, p = .001, d = 1.26$). Die Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ zeigten keinen signifikanten Unterschied in ihren Baseline-Werten ($t(42,91) = 0.57, p = .574$). Mithilfe einer ANOVA wurde überprüft, wie der Unterschied zwischen den Gruppen am Ende war. Logarithmierte Daten zeigten eine stärkere Anpassung an die Modellannahme, weshalb im Folgenden mit logarithmierten Daten gerechnet wurde. Es fanden sich keine besonders einflussreichen Beobachtungen. Die ANOVA zeigte, dass ein Haupteffekt der Gruppen vorliegt ($F(2, 62) = 15.02, p < .001, \eta^2 = 0.33$) und diese sich signifikant in ihrem Endpunkt unterscheiden. Mit post-hoc t-Tests wurde die Richtung des Effekts untersucht und es zeigte sich, dass sich die Gruppe „Männlich“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ signifikant in ihren Endpunkten unterscheiden ($t(30,08) = 4.14, p < .001, d = 1.51$). Die Gruppe „Männlich“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterscheiden sich auch signifikant in ihren Endpunkten ($t(32,54) = 4.79, p < .001, d = 1.68$), jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied der Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ in ihren post-Werten ($t(42,65) = 1.07, p = .289$). Es wurde mit post-hoc t-Tests überprüft, welche Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Baseline-Werten und den post-Werten innerhalb der Gruppe haben. Es zeigte sich, dass sich die Baseline-Werte und die post-Werte innerhalb der Gruppe „Männlich“ nicht

signifikant unterscheiden ($t(19) = -0.11, p = .916$). In der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ konnten signifikante Unterschiede zwischen den Baseline-Werten und den post-Werten gefunden werden ($t(21) = -2.51, p = .020, d = 0.54$). Auch die Baseline-Werte und die post-Werte der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterschieden sich signifikant ($t(22) = -4.00, p < .001, d = 0.84$).

Abbildung 15

Vergleich von Baseline und post-Wert der Sauerstoffsättigung (SO₂) in % des Oberschenkels



Anmerkung. n.s. = nicht signifikant, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

3.2.2.3 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

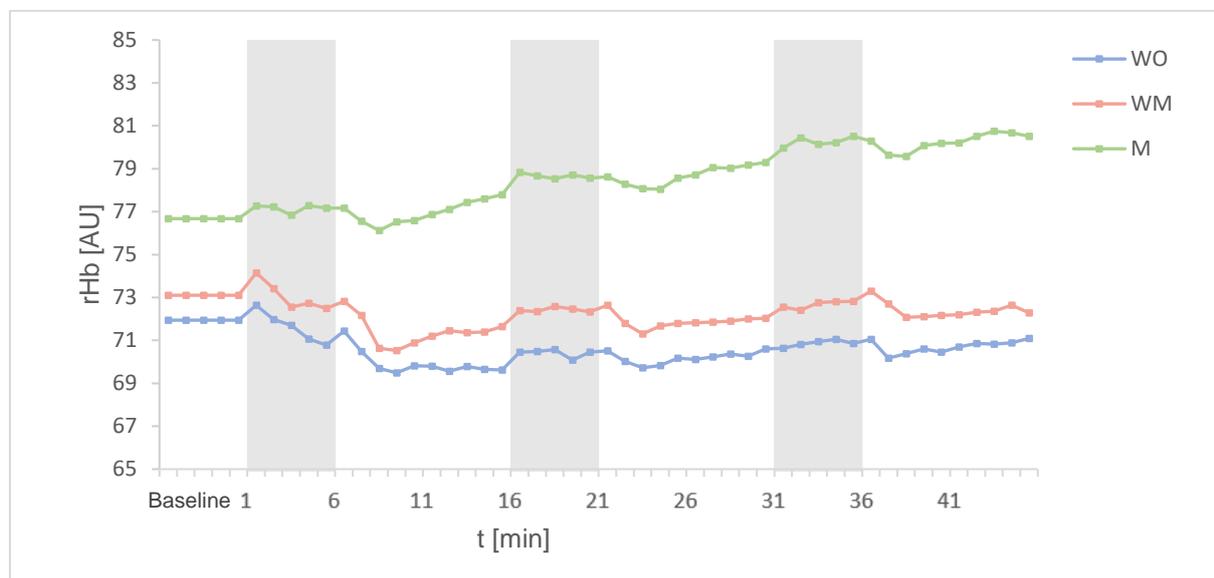
Die relative Hämoglobinmenge des Oberschenkels stieg bei der Gruppe „Männlich“ während der ersten Ischämiephase leicht an und fiel in der anschließenden Reperfusionphase zu Beginn wieder leicht ab. Ab der 3. Min der ersten Reperfusionphase kam es jedoch wieder zu einem Anstieg der relativen Hämoglobinmenge, sodass sich für die restlichen Konditionierungszyklen der typische treppenartige Verlauf bei der Gruppe „Männlich“ zeigte. Die Gruppe „Männlich“ konnte insgesamt eine signifikante Steigerung der relativen Hämoglobinmenge um + 5,2 %

zur Ausgangsmessung verzeichnen. Die Kurven der beiden weiblichen Gruppen verliefen insgesamt vergleichbar. Es kam bei beiden Gruppen zu einer Steigerung und gleichzeitig zum maximalen Wert der relativen Hämoglobinmenge während der ersten Ischämiephase in der 1. Min (WM: + 1,44 %, $p < .001$; WO: + 0,96 %, $p = .003$). In den restlichen vier Minuten der ersten Ischämiephase kam es jedoch zu einem Abfall der relativen Hämoglobinmenge in beiden Gruppen. In der anschließenden Reperfusionphase fiel die rHb weiter ab und erreichte ihren minimalen Wert in der vierten Minute der ersten Reperfusionphase (WM: - 3,52 %, WO: - 3,42 %). Im anschließenden Verlauf der Messung stieg die relative Hämoglobinmenge in beiden Gruppen wieder leicht an, erreichte am Ende jedoch nicht wieder den Wert der Ausgangsmessung (WM: - 1,15 %, WO: - 1,18 %).

Es konnte also lediglich die Gruppen „Männlich“ eine signifikante Steigerung mithilfe der ischämischen Konditionierung in der relativen Hämoglobinmenge erreichen.

Abbildung 16

Vergleich der Veränderung der relativen Hämoglobinmenge (rHb) in AU des Oberschenkels im Verlauf der Messung



Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Tabelle 7

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der relativen Hämogloblinmenge (*rHb*) in AU der Baseline, nachfolgende 5-min Intervalle, Maximum und Minimum, sowie relative Änderung dieser zur Baseline (Δ)

t [min]	M		WM		WO	
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [AU]	Δ	<i>M</i> ± <i>SD</i> [AU]	Δ	<i>M</i> ± <i>SD</i> [AU]	Δ
Baseline	76,67 ± 7,61	1,00	73,10 ± 6,24	1,00	71,95 ± 7,15	1,00
5	77,15 ± 7,39	1,01	73,07 ± 5,80	1,00	71,63 ± 7,65	1,00
10	76,59 ± 7,23	1,00	71,41 ± 5,81	0,98	70,18 ± 7,68	0,98
15	77,36 ± 6,60	1,01	71,41 ± 5,76	0,98	69,69 ± 6,76	0,97
20	78,66 ± 6,94	1,03	72,42 ± 5,93	0,99	70,42 ± 7,06	0,98
25	78,31 ± 6,88	1,02	71,85 ± 5,92	0,98	70,05 ± 6,57	0,97
30	79,05 ± 6,71	1,03	71,93 ± 5,58	0,98	70,32 ± 6,67	0,98
35	80,26 ± 6,99	1,05	72,67 ± 5,83	0,99	70,86 ± 6,77	0,98
40	79,96 ± 7,37	1,04	72,47 ± 6,05	0,99	70,53 ± 6,55	0,98
45	80,53 ± 7,60	1,05	72,36 ± 5,97	0,99	70,87 ± 6,62	0,99
Maximum	80,75 (43. min)	1,05	74,15 (1. min)	1,01	72,64 (1. min)	1,01
Minimum	76,12 (8. min)	0,99	70,53 (9. min)	0,96	69,49 (9. min)	0,97

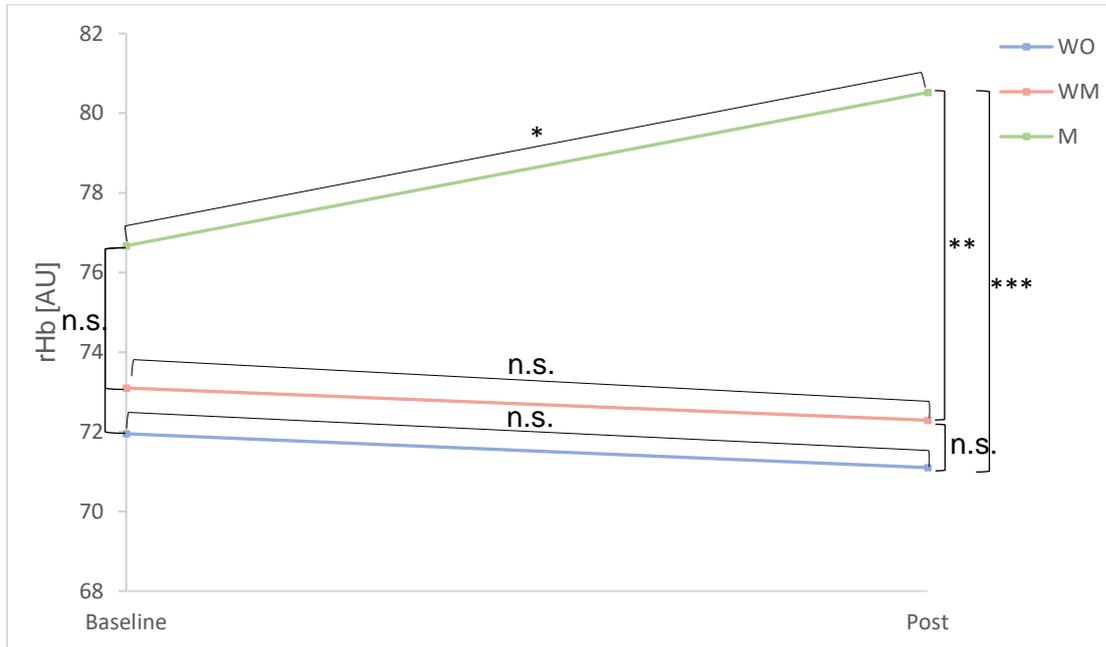
Anmerkung. Grau = Ischämie-Phasen, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

Für die Auswertung der Daten der relativen Hämogloblinmenge (*rHb*) während der indirekten Ischämie (Oberschenkelektrode des linken Beins) wurde eine ANCOVA berechnet, wobei die relative Hämogloblinmenge zum post-Zeitpunkt die abhängige Variable darstellt, während „die Gruppe“ als Prädiktor mit der *rHb* zum Baseline-Zeitpunkt als Kovariable fungiert. Die Modellannahmen wurden überprüft. Es zeigte sich eine systematische Abweichung von der Normalverteilungsannahme. Die Daten wurden aufgrund dessen log-transformiert und auf eine bessere Anpassung getestet. Die Normalverteilungsannahme ist dadurch jedoch nicht stärker erfüllt. Es wird daher nicht mit log-transformierten Daten gerechnet. Es fanden sich keine besonders einflussreichen Beobachtungen. Die ANCOVA zeigte, dass ein signifikanter Haupteffekt des Baseline-Werts vorlag ($F(1, 59) = 160.70, p < .001, \eta_p^2 = 0.73$). Zudem zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ($F(2, 59) = 12.07, p < .001, \eta_p^2 =$

0.29). Innerhalb der Baseline-adjustierten post-Werte lagen signifikante Gruppenunterschiede vor. Es erfolgte eine Konsistenzüberprüfung zu den Baseline-Unterschieden zwischen den Gruppen mittels einer ANOVA. Alle Modellannahmen waren erfüllt und es fanden sich keine besonders einflussreichen Beobachtungen. Die ANOVA zeigte, dass sich die Gruppen nicht signifikant zur Baseline-Messung unterscheiden ($F(2, 62) = 2.59, p = .083$). Zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen zum post-Zeitpunkt wurde eine ANOVA aufgestellt. Logarithmierte Daten zeigten eine starke Anpassung an die Modellannahmen, weshalb im Folgenden mit logarithmierten Daten gerechnet wurde. Es fanden sich keine besonders einflussreichen Beobachtungen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in ihren post-Werten ($F(2, 62) = 11.13, p < .001, \eta_p^2 = 0.26$). Mithilfe von post-hoc t-Tests wurde die Richtung des Effekts bestimmt. Es zeigte sich signifikante Unterschiede in den post-Werten zwischen den Gruppen „Männlich“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ ($t(35,42) = 3.8, p = .001, d = 1,28$). Auch die Gruppen „Männlich“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterschieden sich signifikant in ihren post-Werten ($t(37,65) = 4.20, p < .001, d = 1,37$). Die beiden weiblichen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren post-Werten ($t(42,80) = 0.63, p = .531$). Mithilfe von post-hoc t-Tests wurde überprüft, welche Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Baseline-Werten und den Post-Werten haben. Die Baseline-Werte der Gruppe „Männlich“ unterschieden sich signifikant zu den post-Werten ($t(19) = 2.70, p = .014, d = 0.60$). Die Baseline-Werte in der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ unterschieden sich nicht signifikant zu den post-Werten ($t(21) = -1.44, p = .163$). Die Baseline-Werte in der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den post-Werten ($t(22) = -1.38, p = .183$).

Abbildung 17

Vergleich von Baseline- und post-Wert der relativen Hämoglobinmenge (rHb) des Oberschenkels in AU



Anmerkung. n.s. = nicht signifikant, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, WO = „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, WM = „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“, M = „Männlich“

4. Diskussion

Mit dem RIC wurde ein Verfahren entdeckt, welches den Körper durch kurze, gezielte, nicht-invasive und unschädliche Ischämie- und Reperusionsphasen vor den Folgen einer längerfristigen Minderperfusion schützen kann. Dies zeigte sich bereits in vielen experimentellen und präklinischen Studien an unterschiedlichen Gewebearten und in unterschiedlichen Spezies (Addison et al., 2003) (Gho et al., 1996) (Konstantinov et al., 2005) (Dickson et al., 1999a). Neben der Verringerung der Infarktgröße (Gho et al., 1996), einer verminderten Entzündungsreaktion und einer Verminderung von reaktiven Sauerstoffradikalen (Addison et al., 2003), konnte durch die Anwendung von RIC auch die Mikrozirkulation der Haut beim Menschen verbessert werden (Kraemer et al., 2011). Die Mikrozirkulation stellt in der Chirurgie ein entscheidender Faktor dar für die Wundheilung nach Operationen und spielt vor allem auch im Fachbereich der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie eine wichtige Rolle bei Lappenplastiken.

Seit dem Einsatz der modernen Mikroskope ergaben sich für die Plastischen Chirurgie durch die Mikrochirurgie ungeahnte Möglichkeiten. Ist eine Wunde zu groß, um sie direkt verschließen zu können, ist es nun möglich mithilfe von freien Lappenplastiken an jeder erdenklichen Stelle des Körpers, diesen Defekt zu verschließen. Trotz Verbesserung der OP-Techniken, der mikrochirurgischen Instrumente und des Verständnisses für die Pathophysiologie, kommt es dennoch durch postoperative Hypoxie und Perfusionsstörungen zu Gewebenekrosen in den verpflanzten Transplantaten (Kneser et al., 2014). Der Gewebeschaden entsteht dabei zum einen durch eine Unterbrechung des Blutflusses (Kneser et al., 2014), was die Natur der OP-Technik mit sich bringt, bei welchem das transplantierte Gewebe eine gewisse Zeit von der Gefäßversorgung getrennt wird (van den Heuvel et al., 2009), zum anderen aber auch durch die anschließende Wiederherstellung des Blutflusses analog des Ischämie-Reperfusionsschadens bei der Reanastomosierung der Lappenplastik (Menger and Vollmar, 2007). Um das Gewebe zu schützen, wird also eine Kombination aus der Verbesserung der Mikrozirkulation benötigt, sowie ein Schutz vor IR-Schäden. Da es sich bereits gezeigt hat, dass RIC die Mikrozirkulation des Gewebes verbessern kann (Kraemer et al., 2011) und dem IR-Schaden wirksam entgegen wirken kann (Cleveland et al., 1997), ist die Überlegung, dass durch den Einsatz des RIC in der Plastischen Chirurgie, die Rate der Lappennekrose reduziert werden und ein besseres Outcome für den Patienten erreicht werden kann. In einer klinischen Studie konnten Kolbenshlag et al. bereits nachweisen, dass mithilfe von RIC bei freien und lokalen

Lappenplastiken der Blutfluss und die Gewebesauerstoffsättigung verbessert werden konnte (Kolbenschlag et al., 2016). Dies scheint zum einen durch die Vasodilatation der zuführenden Gefäße und dem damit verbundenen erhöhten Blutfluss vermittelt zu werden, sowie durch die antiinflammatorische Wirkung von RIC, wodurch eine verbesserte Sauerstoffextraktion im Gewebe erreicht werden konnte (Kolbenschlag et al., 2016). Somit wirkt RIC den Hauptursachen der Lappennekrosen entgegen, jedoch ein wirkliches Verhindern der Lappennekrosen konnte bisher nur bei Tieren in experimentellen Studien gezeigt werden (Küntscher et al., 2002b). Deshalb ist es nötig, weitere Studien auch am Menschen mit Blick auf Wundheilungsstörungen, Revisionsraten und funktionellem Ergebnis durchzuführen, um den tatsächlichen Einfluss von RIC auf das Outcome von Lappenplastiken zu eruieren und dann im klinischen Alltag etablieren zu können.

Die aktuellen Probleme der Übersetzung von RIC aus den experimentellen Studien in den klinischen Alltag, ergeben sich zum einen aus dem nach wie vor noch nicht vollständigen verstandenen Wirkmechanismus von RIC, zum anderen auch durch die unterschiedlichen und noch nicht identifizierten Einflussfaktoren der Patienten auf das Ansprechen von RIC. In den bisherigen Studien wurde RIC vor allem an genetisch homogenen Versuchstieren oder an gesunden Probanden durchgeführt, weshalb die Ergebnisse nicht automatisch übertragbar sind auf den durchschnittlichen Patienten mit Komorbiditäten, Einnahme von Medikamenten oder kardiovaskulären Risikofaktoren, welcher von einer Anwendung von RIC profitieren sollte. Deshalb ist es wichtig, auch die Einflussfaktoren genauer zu untersuchen und so das RIC-Protokoll im klinischen Alltag entsprechend des Patientenkollektivs anpassen zu können.

Um herauszufinden, inwieweit das Geschlecht und das weibliche Geschlechtshormon Östrogen einen Einfluss auf RIC haben, wurde in dieser Arbeit ein Unterschied im Ansprechen auf die ischämische Konditionierung hinsichtlich des Geschlechts und die Einnahme von hormoneller Kontrazeption untersucht und dabei Unterschiede der Mikrozirkulationsveränderung während der Applikation von RIC gemessen und analysiert.

4.1 Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurde im Zeitraum von Dezember 2020 bis Februar 2021 67 gesunde junge Probanden gemessen, welche durch eine Rundmail der Universität

Tübingen auf unsere Studie aufmerksam gemacht und für die Untersuchung in die Räumlichkeiten der Plastischen Chirurgie der BG Unfallklinik Tübingen eingeladen wurden. Die Probanden wurden in die drei Gruppen „Männlich“, „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ eingeteilt.

Das Alter der Probanden betrug über alle Gruppen hinweg im Durchschnitt 24 Jahre und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters (M: $25,50 \pm 5,03$; WM: $22,59 \pm 3,45$; WO: $24,04 \pm 2,60$). Der BMI der Gruppen betrug im Schnitt $22,4 \text{ kg/m}^2$, wobei es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „Männlich“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ gab (M: $23,75 \pm 2,84$; WM: $21,15 \pm 1,79$; WO: $22,43 \pm 2,59$). Es gaben 9,3 % der Probanden an, zu rauchen. Bezüglich des Rauchverhaltens und des Kaffeekonsums gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ähnliche demografische Daten wie in unserer Studie finden sich auch in anderen Studien zum Thema der Auswirkung von RIC auf die kutane Mikrozirkulation beim Menschen (Kraemer et al., 2011) (Kolbensschlag et al., 2017).

Vergleicht man unsere Probanden mit der deutschen Bevölkerung, zeigt sich jedoch, dass Abweichungen vorliegen und diese Stichprobe somit nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist. Es zeigen sich Unterschiede im Alter, im BMI und auch im Rauchverhalten. Das durchschnittliche Alter der deutschen Bevölkerung liegt bei 44,7 Jahren (Statistisches-Bundesamt, 2022a) und der BMI bei $26,0 \text{ kg/m}^2$, wobei der BMI der Männer bei $26,8 \text{ kg/m}^2$ liegt und der BMI der Frauen bei $25,2 \text{ kg/m}^2$ (Statistisches-Bundesamt, 2022b). Der Anteil der Raucher in Deutschland betrug im Jahr 2020 24,6 % der Bevölkerung (Statistisches-Bundesamt, 2022c). Diese Unterschiede kommen wahrscheinlich durch die strengen Ausschlusskriterien unserer Studie zustande, da es bewusst darum ging, den Einfluss des Geschlechts auf das RIC-Verfahren zu untersuchen und jegliche andere Einflussfaktoren wie ein erhöhtes Patientenalter oder ein erhöhter BMI mit einhergehendem höherem kardiovaskulärem Risiko möglichst vermieden werden sollten.

In einer multizentrischen Analyse von Patienten, die eine freie Lappenplastik erhielten, zeigten sich ebenfalls Abweichungen der Demographie der Patienten mit unseren Probanden und auch mit der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung. Das Alter der Patienten lag dabei bei 40,84 Jahren, der BMI bei $27,84 \text{ kg/m}^2$ und der Raucheranteil

bei 37,67 % (Cho et al., 2018). Dies muss bei der Übertragung der gewonnenen Ergebnisse aus unserer Studie in den klinischen Alltag der Plastischen Chirurgie bedacht werden.

Tabelle 8

Demografischer Vergleich der Probanden, der deutschen Bevölkerung und der Patienten, welche eine Lappenplastik erhalten

	Probanden	Deutsche Bevölkerung	Patienten mit Lappenplastik
Alter [J]	24,0	44,7	40,8
BMI [kg/m ²]	22,4	26,0	27,8
Raucheranteil [%]	9,3	24,6	37,7

Anmerkung. Die angegebenen Daten der deutschen Bevölkerung beziehen sich auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2020 und 2021, die Daten der Patienten mit Lappenplastiken auf eine multizentrische Analyse aus dem Jahr 2018 (Cho et al., 2018)

4.2 Methodik

Zur Messung der Mikrozirkulation der Haut wurde das O2C-Gerät (LEA, Medizintechnik aus Gießen) verwendet, welches mittels Laserdoppler und Weißlichtspektroskopie den Blutfluss, die Gewebesauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge des Gewebes bestimmt. Es bietet eine einfache Möglichkeit, die Hämodynamik der Gewebepfusion nicht-invasiv zu messen. Das O2C-Gerät wurde bereits in mehreren Studien zur Detektion der Mikrozirkulationsveränderung durch RIC verwendet (Kraemer et al., 2011) (Kolbenschlag et al., 2015) (Kolbenschlag et al., 2017) und gilt daher als etabliertes, valides und reliables Messverfahren. Da das Gerät jedoch anfällig auf Lichteinflüsse reagiert, wurden alle Messungen in denselben Räumen der BG Unfallklinik durchgeführt mit der Möglichkeit, das direkte Sonnenlicht abzuschirmen. Zudem wurden die Messungen von derselben Untersucherin durchgeführt, um möglichst standardisierte Bedingungen zu gewährleisten. Es wurden mithilfe des O2C-Gerätes die Messparameter Blutfluss (Flow), Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) und relative Hämoglobinmenge (rHb) der Haut in einer Messtiefe von 3 mm gemessen.

Die ischämische Konditionierung erfolgte durch eine Blutdruckmanschette, welche am rechten Oberarm der Probanden angebracht wurde. Die Blutdruckmanschette war mit

dem O2C-Gerät verbunden und wurde automatisch durch das Gerät zu Beginn der Ischämie aufgepumpt und nach den 5-minütigen Ischämiephasen wieder abgelassen. Während der Ischämiephasen wurde ein konstanter Inflationsdruck von 250 mmHg aufrechterhalten, was als suprasystolischer Wert anzusehen ist und damit eine Blutsperre ermöglichte. Als Protokoll wurde eine Baseline-Messung in Ruhe von 10 min durchgeführt, gefolgt von drei Zyklen mit jeweils 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion des rechten Arms. Vergleichbare Protokolle wurden bereits in mehreren Studien verwendet und konnten signifikante Änderungen der Mikrozirkulation nachweisen (Kraemer et al., 2011) (Kolbenschlag et al., 2015) (Ederer et al., 2020).

Die Elektrode für die Messung des prognostizierten RIC-Effekts wurde am lateralen linken Oberschenkel angebracht, was zum einen eine bewegungsarme Stelle darstellt und dadurch Bewegungsartefakte möglichst gering gehalten wurden und zum anderen auch eine gängige Lappenhebestelle darstellt (ALT-Flap). Die Probanden wurden gebeten, eine kurze Hose zu tragen, um eine Überwachung der Position der Elektrode zu jeder Zeit gewährleisten zu können und damit es gleichzeitig zu keinem äußeren Druck auf die Elektrode durch zu enge Kleidung und dadurch zu verfälschten Messwerten kommen konnte. Der Nachweis der erfolgten Ischämie während den 5-minütigen Ischämiephasen lieferte die Elektrode am rechten Thenar der Hand, wodurch nicht nur ein Ischämienachweis erfolgte, sondern gleichzeitig eine Messung der direkten Ischämie (IC) stattfand. Der Thenar gilt dabei als weitgehend alters- und trainingsunabhängige Muskulatur, wodurch eine vergleichbare Messung zwischen den Geschlechtern ermöglicht werden konnte (Beilman and Blondet, 2009) und zudem unterliegt die Mikrozirkulation der Haut besonders feinen Regulationsmechanismen, wodurch bereits kleinste Änderungen gemessen werden können.

4.3 Einschränkung

Die im folgenden präsentierten Ergebnisse sind jedoch mit gewissen Einschränkungen zu interpretieren. Zum einen sind die Gruppengrößen mit ca. 20 Probanden pro Gruppe verhältnismäßig gering und die Aussagekraft der Ergebnisse dadurch eingeschränkt, wenngleich signifikante Unterschiede detektiert werden konnten. Die Gruppengröße wurde vor Beginn dieser Studie festgelegt mithilfe von vorhergehenden Messungen in einem Pilotprojekt, weshalb wir eine Effektgröße von 0,8, eine Power von 0,8 und ein Signifikanzniveau von 0,05 erwarteten. Daraus ergab sich wiederum eine totale Populationsgröße von mind. 60 Probanden, welche gleichmäßig auf die drei

Gruppen aufgeteilt wurden. Trotz der vorher berechneten nötigen Gruppengröße wäre es trotzdem sinnvoll, weitere Studien mit einem größeren Kollektiv durchzuführen, um die hier gemessenen Ergebnisse zu bestätigen. Zudem stellen die hier gemessenen gesunden jungen Probanden nicht den durchschnittlichen Patienten dar, welcher in der Plastischen Chirurgie operiert wird und eine Lappenplastik erhält. Der durchschnittliche Patient, welcher eine Lappenplastik erhält, ist im Schnitt 50 Jahre alt (Bekara et al., 2016) oder sogar älter, wenn Komorbiditäten der Grund für die benötigte Transplantation darstellen (Yoon et al., 2017). Es konnte bereits gezeigt werden, dass mit dem Alter ein reduziertes Ansprechen auf das RIC verbunden ist, was daran liegen könnte, dass die Gefäße mit der Zeit an Elastizität verlieren und es dadurch zu einer endothelialen Dysfunktion kommen kann. Dies könnte dazu führen, dass die Reaktion auf den ischämischen Stimulus durch RIC vermindert ist und es dadurch zu einem reduzierten Schutz vor IR-Schäden kommt (Heinen et al., 2018). Auch konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung wie Diabetes mellitus ebenso ein reduziertes Ansprechen auf das RIC-Verfahren zeigen (Moretti et al., 2018). Da jedoch viele ältere Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt sind und diese Erkrankung in unserer Studie bewusst ein Ausschlusskriterium dargestellt hat, muss dies bei der Übertragung in den klinischen Alltag mitberücksichtigt werden. Auch das Rauchen wurde bereits als Faktor identifiziert, welcher ein vermindertes Ansprechen auf RIC bedeuten kann (Nakamura et al., 2009). Da in unserem Probandenkollektiv der Anteil der Raucher nur bei ca. 10 % lag, stellt auch dies ein Grund dar, weshalb die Übertragung der Daten auf das Patientenkollektiv mit Vorsicht zu betrachten sind, da der Raucheranteil der Patienten in der Mikrochirurgie bei ca. 38 % liegt (Cho et al., 2018). Aus diesen Gründen können die hier berichteten Ergebnisse nicht automatisch in den klinischen Alltag transferiert werden. Auch die Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Östrogen auf den RIC-Effekt sind kritisch zu betrachten, da nicht nur die Anti-Baby-Pille mit einer vergleichsweise hohen systemischen Östrogendosis zur hormonellen Kontrazeption gezählt wurde, sondern auch die Hormonspirale und der hormonelle Vaginalring, welche im Vergleich eine wesentlich geringere systemische Östrogenwirkung besitzen. Außerdem fand in unserer Studie keine direkte Bestimmung des eigentlichen Östrogenspiegels statt und auch der aktuelle Zyklusstatus der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ wurde nicht beachtet. Es wurde angenommen, dass die Einnahme von hormoneller Kontrazeption ein höheres Östrogenlevel bedeutet.

Neben den Einschränkungen der Übertragung der Ergebnisse in den klinischen Alltag durch die Probanden selbst, kann es auch durch die verwendete Messmethode zu Fehlerquellen kommen. Zum einen ist das O2C-Gerät sehr empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen, wie eine Änderung der Temperatur oder Lichtverhältnisse. Zum anderen kann es schnell zu Artefakten durch Bewegungen kommen. Es wurde zwar versucht, die Messfehler so gering wie möglich zu halten durch eine Messung der Probanden in denselben Räumen zur selben Tageszeit, sowie durch das Ablegen des Arms auf der Lehne des Stuhls und das Daraufhinweisen der Probanden, möglichst ruhig dazusitzen, jedoch können entstandene Messfehler nicht ausgeschlossen werden. Abgesehen von der Tatsache, dass es sich am lateralen Oberschenkel um eine bewährte Lappenhebestelle handelt, wurde die Messelektrode des prognostizierten RIC-Effekts am Oberschenkel angebracht, um kleine Bewegungen und Zuckungen zu reduzieren. Dadurch kommt es zu weniger Bewegungsartefakte als beispielsweise an der Hand, wo bereits kleinste Zuckungen des Daumens zu großen Schwankungen in der Messung hätte führen können, gleichzeitig stellt jedoch die Hand ein sehr gut innerviertes Körperteil mit äußerst feinen Regulationsmechanismen der kutanen Mikrozirkulation dar, wodurch bereits kleinste Änderungen durch RIC dort besonders gut hätten gemessen werden können. Generell stellt jedoch das O2C-Gerät eine einfache und etablierte Methode dar, um die Mikrozirkulation der Haut zu messen, welche bereits in vielen klinischen Studien verwendet wurde (Kraemer et al., 2011) (Kolbensschlag et al., 2017) (Fox et al., 2013) (Rothenberger et al., 2013).

Durch das verwendete Studienprotokoll mit der bewussten Zuordnung der Probanden in die jeweiligen Gruppen abhängig von Geschlecht und der Einnahme von hormoneller Kontrazeption, konnte die Studie nicht randomisiert und auch nicht (doppel-)verblindet durchgeführt werden. Eine fehlende Verblindung und Randomisierung können zu systematischen Fehlern führen, indem das Untersuchungsergebnis in eine bestimmte Richtung verschoben wird, was wiederum eine verminderte Validität bedeutet.

Außerdem wurde in dieser Studie der RIC-Effekt lediglich als Änderung der kutanen Mikrozirkulation gemessen und gewertet, jedoch gibt es noch viele andere Effekte, die durch RIC ausgelöst werden können, welche in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Zudem kann auch die Änderung der kutanen Mikrozirkulation nicht automatisch unkritisch auf die Mikrozirkulation anderer Körperschichten übertragen werden.

4.4 Mikrozirkulation

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der kutanen Mikrozirkulation nach Applikation der ischämischen Konditionierung diskutiert. Dabei wird zunächst auf die gemessenen Werte der Handelektrode (direkte Ischämie) eingegangen und anschließend auf die Ergebnisse der Beinelektrode mit Vergleich der Geschlechter und der Einnahme der hormonellen Kontrazeption, welche den prognostizierten RIC-Effekt gemessen hat.

4.4.1 Handelektrode – IC

Die Handelektrode, welche als Nachweis der Ischämie diente, verzeichnete während der 5-minütigen Ischämiephasen minimale Werte des Blutflusses (M: 17,56 AU = - 85 % zur Baseline; WM: 12,28 AU = - 88 % zur Baseline; WO: 11,37 AU = - 91 % zur Baseline), sowie der Sättigung und der relativen Hämoglobinmenge. Nach Wiedereröffnen der Blutdruckmanschette in den Reperfusionphasen stiegen alle Parameter (Flow, SO₂, rHb) stark an und überstiegen die Ausgangswerte. Dies lässt sich durch das Auftreten einer reaktiven Hyperämie erklären, welche eine physiologische Gefäßreaktion darstellt (siehe 1.3.2). Dabei kommt es unmittelbar nach vorübergehendem Verschluss eines Gefäßes zu einer Vasodilatation der Gefäße und dadurch bedingter Perfusionssteigerung des nachfolgenden Gewebes. Durch das einströmende Blut nach Eröffnen der Blutdruckmanschette kommt es zu einer erhöhten Schubspannung, welche die NO-Produktion des Endothels anregen und dadurch die Vasodilatation vermitteln (Speckmann, 2013) (Hick, 2013). Mit der Vasodilatation kommt es zum Anstieg des Blutflusses und der erhöhte Bluteinstrom ins Gewebe liefert gleichzeitig eine höhere Menge an Hämoglobin, weshalb die relative Hämoglobinmenge im gemessenen Gewebe ansteigt. Durch eine erhöhte Hämoglobinmenge steigt auch das Angebot an Sauerstoff, da Hämoglobin das Transportmolekül von Sauerstoff darstellt, was wiederum zu einer steigenden Sättigung im Gewebe führt. Die Steigerung der Perfusion ist physiologisch direkt nach Eröffnen der Blutdruckmanschette maximal und sinkt anschließend wieder ab (Wood et al., 1955), was auch den Ergebnissen unserer Messungen entspricht. Die maximale Steigerung des Blutflusses konnte direkt im Anschluss an das Eröffnen der Blutsperrverzeichnet werden (M: 137,84 AU = + 14 % zur Baseline; WM: 156,30 AU = + 50 % zur Baseline; WO: 148,22 AU = + 20 % zur Baseline). Innerhalb der restlichen Reperfusionphase kam es zu einem deutlichen Abfall des Blutflusses mit

Unterschreiten der Ausgangswerte. Auffällig ist dabei, dass es zu einem stärkeren Abfall in beiden weiblichen Gruppen kam (WO: max. -53,83 %, WM: max. - 49,36 %) im Vergleich zur männlichen Gruppe (M: max. - 26,88 %). Am Ende der Messung lag der Blutfluss in allen drei Gruppen unter dem Baseline-Wert. Eine ähnliche Dynamik der Messungen sind auch bei der relativen Hämoglobinmenge und bei der Gewebesauerstoffsättigung zu verzeichnen. Insgesamt verliefen die Kurven bei allen drei Gruppen parallel und es konnte bei der Messung der direkten Ischämie keine großen Unterschiede zwischen Männer und Frauen verzeichnet werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass es während den 5-minütigen Minderperfusions-Phasen zu einem starken Abfall des Blutflusses, der Gewebesauerstoffsättigung und der relativen Hämoglobinmenge kam. Damit kann das Erzeugen einer Ischämie nachgewiesen werden, welches eine Voraussetzung für das Auslösen des RIC-Effekts darstellt. Da die Blutflusswerte auf ein Minimum absanken, jedoch nicht den Wert Null erreichten, konnte ein komplettes Sistieren des Blutflusses nicht erzielt werden. In anderen Protokollen wurden auch Werte von 300 mmHg zum Aufpumpen der Manschette gewählt (Ederer et al., 2020), jedoch aus Gründen der Tolerierbarkeit entschieden wir uns für einen Manschettendruck von 250 mmHg. Bei beiden Varianten bestand jedoch ein gewisser Restflow, ein Vergleich der unterschiedlichen Effektivität beider Möglichkeiten wurde bisher nicht angestellt und weitere Untersuchungen dazu sind notwendig. Die Probanden gaben bei unserer Studie an, die Applikation der Ischämiephasen auf einer Schmerzskala von 1 bis 10 im Schnitt bei 4 einzuordnen, wobei vor allem die erste Ischämiephase am schmerzhaftesten empfunden wurde.

Interessant sind die Erkenntnisse des Blutflusses auch im Hinblick auf den klinischen Alltag, da während chirurgischen Eingriffen an Extremitäten regelhaft Blutsperrern zur Reduktion des Blutverlustes während einer Operation und gleichzeitig zum Freihalten des OP-Gebiets von Blut verwendet werden. Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, zu welchem Zeitpunkt der Operation eine Wiedereröffnung der Blutsperrre am sinnvollsten ist, vor oder nach dem Verschließen der Wunde. Da unsere Daten gezeigt haben, dass es unmittelbar nach Eröffnen der Manschette zu einer maximalen Steigerung des Blutflusses kommt, könnte dadurch eine gezielte Blutstillung erfolgen, was wiederum zu einer Verringerung von postoperativen Hämatomen führt (Himel et al., 1989). In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass postoperative Hämatome insbesondere ein Risikofaktor für Nekrosen bei Lappenplastiken darstellen (Mulliken and Healey, 1979),

sowie Infektionen verursachen können (Polk and Miles, 1971). Um dieses Risiko zu minimieren, wäre es sinnvoll, den Wundverschluss erst nach Eröffnen der Manschette anzustreben.

4.4.2 Beinelektrode – RIC

Die Erkenntnis, dass kurze Unterbrechungen der Perfusion vor den Schäden länger andauernder Ischämie schützen kann, gewannen Murry et al. erstmals im Jahr 1986 (Murry et al., 1986). Als später bekannt wurde, dass die Applikation solcher kurzen Ischämiephasen nicht nur lokal wirken, sondern ein Organüberschreitender Schutz vor Ischämie- und Reperfusionsschäden bieten (Gho et al., 1996), wurden die vielfältig einsetzbaren Möglichkeiten von RIC deutlich. Kraemer et al. untersuchten erstmalig den Einfluss von RIC auf die kutane Mikrozirkulation und konnten eine signifikante Steigerung des Blutflusses und der Gewebesauerstoffsättigung durch die Applikation von RIC feststellen (Kraemer et al., 2011). In weiteren Studien konnten diese Ergebnisse verifiziert werden und zusätzlich eine Steigerung der relativen Hämoglobinmenge verzeichnet werden (Kolbensschlag et al., 2015).

In unserer Studie konnte bei allen drei Gruppen ein signifikanter Anstieg des Blutflusses während der ersten Ischämiephase verzeichnet werden (M: + 43,55 % zur Baseline, $p = .031$; WM: + 45,27 % zur Baseline, $p < .001$; WO: + 29,80 % zur Baseline, $p < .001$). Nach anschließendem Abfall des Blutflusses zeigte sich jedoch am Ende der Messung signifikant niedrigeren Werten des Blutflusses als zu Beginn (M: - 7,56 % zur Baseline; WM: - 8,66 % zur Baseline; WO: - 3,32 % zur Baseline; $p = .044$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Blutfluss zu Beginn ($p = .179$) und am Ende ($p = .959$) der Messung. Diese Daten stehen den Ergebnissen von Kraemer et al. Und Kolbensschlag et al. entgegen, welche in mehreren Studien mit gemischten Probanden- und Patientenkollektiven einen erhöhten Blutfluss durch RIC feststellen konnten. Eine mögliche Erklärung für den Abfall des Blutflusses am Oberschenkel stellt die wie bereits erwähnte reaktive Hyperämie am Arm nach Eröffnen der Blutdruckmanschette dar. Während der Arm überschießend durchblutet wird, kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens, sodass das Bein währenddessen weniger durchblutet wird. Bei zwei Probandinnen kam es wie bereits erwähnt zu einer Synkope nach Eröffnen der Blutdruckmanschette nach der ersten Ischämiephase, weshalb sie nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden. Durch die Umverteilung des Blutvolumens in der Peripherie könnte dies im Sinne einer

vasovagalen Synkope gewertet werden. Dabei kommt es zu einer Überaktivität des Parasympathikus und zu einer Unteraktivität des Sympathikus. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer Hypotension des Körpers gekoppelt mit einer Bradykardie, was wiederum eine verminderte zerebrale Perfusion zur Folge hat. Nicht nur beim Gehirn könnte es zu einer Minderperfusion gekommen sein, sondern auch bei anderen Teilen des Körpers, wie z.B. des Oberschenkels. Dies würde mit unseren gemessenen Werten des abfallenden Blutflusses im Oberschenkel übereinstimmen (Speckmann, 2013). Während unserer Untersuchung wurde keine Blutdruckmessung durchgeführt, da eine nicht-invasive Messung des Blutdrucks mit einer Blutdruckmanschette die Mikrozirkulation beeinflusst und dadurch die Messung verfälscht hätte. Es wurde bereits in mehreren Studien beschrieben, dass RIC eine Blutdruck-senkende Wirkung zu haben scheint (Murry et al., 1986) (Madias, 2015) (Guo et al., 2021). In Folgestudien könnte man auf das Verhalten des Blutdrucks während der Applikation von RIC eingehen, um diese Beobachtungen genauer zu evaluieren. Um synkopale Ereignisse zu verhindern, könnte in folgenden Untersuchungen während der Applikation von RIC auch eine liegende Position der Probanden gewählt werden, um eine bessere Gehirnperfusion und einen geringer ausgeprägter Blutdruckabfall zu ermöglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Steigerung des Blutflusses vermittelt durch eine Vasodilatation der Widerstandsgefäße durch RIC, wie sie in den meisten Vorstudien beschrieben wurden, bei uns nicht beobachtet werden konnte. In einer Studie von Hegelmaier et al. verzeichnete die Forschungsgruppe einen Abfall des Blutflusses der Haut nach der Anwendung von RIC bei Patienten mit einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom. Es wurde vermutet, dass die Vasodilatation der Blutgefäße vermittelt durch RIC durch die Inflammation der Erkrankung verhindert wurde und deshalb der Anstieg des Blutflusses ausblieb. Da es sich jedoch bei dieser Gruppe um Patienten mit einer Erkrankung handelte, können diese Ergebnisse nicht auf unsere gesunden Probanden übertragen werden. Jedoch zeigte sich auch bei der gesunden Kontroll-Gruppe bei der Arbeit von Hegelmaier et. al. nach der Anwendung von RIC keine signifikante Änderung des Blutflusses (Hegelmaier et al., 2017). Somit konnten auch hier die gesunden Probanden keine Steigerung des Blutflusses verzeichnen, wie es in den Vorstudien häufig beschrieben wurde. Es benötigt Folgestudien, um genauer eruieren zu können, warum es bei unseren Probanden zu einem Abfall des Blutflusses durch RIC gekommen ist.

Ähnlich dem Blutfluss, konnte auch ein signifikanter Anstieg der Gewebesauerstoffsättigung am Oberschenkel in allen drei Gruppen während der ersten Ischämiephase festgestellt werden (M: + 17,80 % zur Baseline, $p < .001$; WM: + 28,08 % zur Baseline, $p < .001$; WO: + 18,05 % zur Baseline, $p < .001$). Insgesamt konnte die Gruppe „Männlich“ eine Steigerung der Sättigung am Ende der Messung verzeichnen (44,07 % = + 3 % zur Baseline), jedoch war diese nicht signifikant ($p = .916$). Die beiden weiblichen Gruppen zeigten am Ende der Messung signifikant geringere Werte der Gewebesauerstoffsättigung als zu Beginn der Messung (WM: 29,99 % = - 14 % zur Baseline, $p = .020$; WO: 27,05 % = - 19 % zur Baseline, $p < .001$). Zwischen den weiblichen Gruppen gab es weder in den Baseline-Werten ($p = .574$), noch in den Endwerten ($p = .289$) signifikante Unterschiede, jedoch zeigten beide weiblichen Gruppen signifikante Unterschiede zur Gruppe „Männlich“ zu Beginn (WM vs. M $p = .003$; WO vs. M $p = .001$) und am Ende der Messung (WM vs. M $p = .001$; WO vs. M $p < .001$). Der zu verzeichnende Trend der Steigerung der Gewebesauerstoffsättigung bei der männlichen Gruppe deckt sich mit den Ergebnissen von Kolbenschlag et al. und Kraemer et al., welche beide signifikante Steigerungen der Gewebesauerstoffsättigung nach Applikation von RIC verzeichnen konnten (Kraemer et al., 2011) (Kolbenschlag et al., 2015). Diese erklären ihre Beobachtung dadurch, dass durch eine Steigerung des Blutflusses, ein vermehrtes Angebot an Hämoglobin als Transportmolekül des Sauerstoffs dem Gewebe bereitgestellt wird und dadurch eine erhöhte Sauerstoffsättigung gemessen werden konnte. Da in unserer Studie eine Reduktion des Blutflusses in den beiden weiblichen Gruppen über die Zeit der Messung verzeichnet wurde, könnte der reduzierte Blutfluss auch zu einer Reduktion der Gewebesauerstoffsättigung führen. Wird das Gewebe geringer durchblutet, sinkt auch das Angebot an Sauerstoff und dadurch die Gewebesauerstoffsättigung. Gleichzeitig bildet die gemessene Gewebesauerstoffsättigung vor allem auch das venöse System ab und ist somit auch abhängig von der Sauerstoffextraktion im Gewebe. Kommt es zu einer erhöhten Extraktion des Sauerstoffes im Gewebe in den Kapillaren, sinkt anschließend auch die gemessene venöse Sättigung. Da ein erhöhter Bedarf des Gewebes in unserer Studie unwahrscheinlich scheint, da die Messung in Ruhe durchgeführt wurde, könnte dies auch bedeuten, dass ein Abfall der gemessenen Gewebesauerstoffsättigung eine bessere Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff darstellt. Dies legt die Vermutung nahe, dass durch RIC die Sauerstoffextraktion im Gewebe verbessert werden kann

und dadurch auch eine verbesserte Gewebeversorgung ermöglicht wird. Bei der Gruppe „Männlich“ konnte zwar eine geringe Steigerung der Gewebesauerstoffsättigung festgestellt werden, jedoch war diese Änderung nicht signifikant. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Erkenntnis von Kolbenschlag et al., welche in ihrer Studie im nicht operierten Gewebe ebenfalls keine signifikante Änderung der Gewebesauerstoffsättigung durch RIC feststellen konnten (Kolbenschlag et al., 2016).

Eine signifikante Steigerung der relativen Hämoglobinmenge konnte in beiden weiblichen Gruppen innerhalb der 1. Minute während der ersten Ischämiephase verzeichnet werden (WM: + 1,44 % zur Baseline, $p < .001$; WO: + 0,96 % zur Baseline, $p = .003$). Anschließend kam es zu einem leichten Abfall der Werte und es konnte am Ende der Messung kein signifikanter Unterschied der relativen Hämoglobinmenge zur Baseline in beiden weiblichen Gruppen festgestellt werden (WM: $p = .163$; WO: $p = .183$). Es konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden weiblichen Gruppen am Ende der Messung festgestellt werden ($p = .531$). Dem gegenüber zeigte die Gruppe „Männlich“ den typisch treppenartigen Verlauf aus Vorstudien (Kolbenschlag et al., 2015) und konnte eine signifikante Steigerung der relativen Hämoglobinmenge über die Zeit der Messung verzeichnen (80,53 AU = + 5 % zur Baseline, $p = .014$). Kraemer et al. hingegen konnten keine Steigerung der relativen Hämoglobinmenge nach Applikation von RIC feststellen (Kraemer et al., 2011) und auch Kolbenschlag et al. konnten in einer weiteren Studie im gesunden nicht operierten Gewebe keine Steigerung der relativen Hämoglobinmenge messen (Kolbenschlag et al., 2016). Ein Anstieg der relativen Hämoglobinmenge könnte zum einen bedeuten, dass vermehrt Hämoglobin ins Gewebe transportiert wird und somit eine bessere Versorgung mit Sauerstoff gewährleistet wird. Auf der anderen Seite könnte ein erhöhter Hämoglobingehalt auch einen venösen Stau anzeigen, da das Hämoglobin nicht mehr abtransportiert werden kann. Da wir in unserer Studie an den gesunden Probanden nicht von einem venösen Stau ausgehen, wird die erhöhte relative Hämoglobinmenge als Zeichen der verbesserten Versorgung des Gewebes gewertet.

Abschließend lässt sich sagen, dass die unterschiedlich gemessenen Parameter der Mikrozirkulation sich gegenseitig beeinflussen und deshalb im Gesamten betrachtet werden müssen. Kolbenschlag et al. konnten in ihrer Studie einen Anstieg aller drei Parameter feststellen (Kolbenschlag et al., 2015), wohingegen Kraemer et al. nur

einen Anstieg des Blutflusses und der Sauerstoffsättigung messen konnten, nicht jedoch der relativen Hämoglobinmenge (Kraemer et al., 2011). Lucius et al. konnten einen Anstieg des Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge messen, nicht jedoch der Sauerstoffsättigung (Lucius et al., 2022) und Hegelmaier et al. konnten einen Abfall des Blutflusses, ein Abfall der Gewebesauerstoffsättigung und eine gleichbleibende relative Hämoglobinmenge feststellen (Hegelmaier et al., 2017). In unserer Studie konnte bei der Gruppe „Männlich“ ein nicht signifikanter Anstieg der Gewebesauerstoffsättigung und ein signifikanter Anstieg der relative Hämoglobinmenge gemessen werden, nicht jedoch des Blutflusses. Bei den beiden weiblichen Gruppen sanken der Blutfluss und die Gewebesauerstoffsättigung signifikant ab, die relative Hämoglobinmenge blieb gleich.

Beim Vergleich der drei Gruppen zeigen sich signifikante Unterschiede des Geschlechts bezüglich des Ansprechens auf das Remote Ischemic Conditioning. Konsistent sind die Ergebnisse der beiden Gruppen „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“, die weder eine Steigerung des Blutflusses, noch der Gewebesauerstoffsättigung oder der relativen Hämoglobinmenge erreichen konnten, wohingegen die Gruppe „Männlich“ eine Steigerung der Gewebesauerstoffsättigung und der relativen Hämoglobinmenge verzeichnen konnten. Die Erkenntnis, dass Frauen und Männer unterschiedlich auf die Applikation von RIC reagieren und die Männer vermehrt von der Anwendung profitieren, deckt sich mit den Erkenntnissen von vielen anderen Studien (Wang et al., 2006) (Song et al., 2003) (Crisostomo et al., 2006) (Heinen et al., 2018) aus dem Bereich der Kardioprotektion. Unsere Studie ist jedoch die erste, welche das unterschiedliche Ansprechen der Geschlechter auf RIC bezüglich der kutanen Mikrozirkulation untersucht. Ebrahimi et al. und Qu et al. kommen zu der Erkenntnis, dass Frauen sogar ein besseres Ansprechen auf die Applikation von RIC zeigen als Männer (Ebrahimi et al., 2012) (Qu et al., 2023) und stehen damit im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Die Kurven der beiden weiblichen Gruppen verlaufen für alle Parameter vergleichbar und es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in allen gemessenen Parametern zwischen den beiden Gruppen, was unsere ursprüngliche Hypothese verwirft, dass ein erhöhtes Östrogenlevel ein stärkeres Ansprechen auf die Applikation von RIC mit sich bringt. Jedoch muss betont werden, dass in unserer Studie keine Bestimmung des Östrogenspiegels stattgefunden hat, noch der aktuelle Zyklusstatus der Frauen beachtet wurde. Unsere Erkenntnis ist konsistent mit der

Erkenntnis von Turcato et al., welche zu dem Ergebnis kamen, dass ein erhöhtes Östrogenlevel kein erhöhtes Ansprechen auf RIC bedeutet (Turcato et al., 2006). Junge Frauen mit einem erhöhten Östrogenlevel profitierten nicht mehr von der Anwendung von RIC im Vergleich zu älteren Frauen mit einem niedrigeren Östrogenlevel. Dies steht im Widerspruch zur Studie von Kwan et al., die einen verstärkten Effekt von RIC bei prämenopausalen Frauen mit höheren Östrogenwerten feststellen konnten (Kwan, 2014).

Interessant ist auch die Tatsache, dass es in unserer Studie zu einer starken Steigerung der Mikrozirkulation am Bein bereits während der ersten Ischämiephase kam, genau wie bei Kolbensschlag et al. und Ederer et al. (Kolbensschlag et al., 2015) (Ederer et al., 2020). Der genaue Wirkmechanismus von RIC ist nach wie vor nicht vollständig geklärt, jedoch wird von einem humoralen (Dickson et al., 1999b) und einem neuronalen Vermittlungsweg ausgegangen (Ding et al., 2001). Da die erzeugten humoralen Faktoren im rechten Arm während der ersten Ischämiephase mit geschlossener Blutdruckmanschette noch gar nicht in den Körperkreislauf gelangen können, spricht dies für eine Vermittlung des ersten und deutlichen Effekts durch neuronale Strukturen. Dabei wird davon ausgegangen, dass es zu einer Aktivierung von afferenten Nervenfasern kommt, welche auf efferente Nervenfasern umgeschaltet werden und schließlich zu einer Auslösung des RIC-Effekts fern ab des konditionierten Gewebes kommt (Donato et al., 2013). Durch das Aufpumpen der Blutdruckmanschette könnte es zur Aktivierung afferenter Nerven kommen, welche nach Umschalten auf efferente Nerven den Anstieg des Blutflusses am Oberschenkel während der ersten Ischämie erklären könnten. Dabei wird die Aktivierung von schmerzgetriggerten C-Fasern diskutiert, was erklären könnte, warum ein größerer Anstieg des Blutflusses während der Ischämiephase als während der Reperfusionphase zu verzeichnen ist. Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch Aktivierung von C-Fasern mittels Capsaicin ein kardioprotektiver Effekt ähnlich dem RIC-Effekts ausgelöst werden konnte (Jones et al., 2009). Der Erkenntnis der Aktivierung von neuronalen Strukturen als Vermittlung des RIC-Effekts, steht der Erkenntnis von Ederer et al. gegenüber, welche in ihrer Studie zeigen konnten, dass durch Hemmung der peripheren Nerven mittels Plexusblockade am konditionierten Arm, trotzdem eine Steigerung des Blutflusses am kontralateralen Arm hervorgerufen werden konnte (Ederer et al., 2020). Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass Druckrezeptoren und der folgende RIC-Effekt nicht durch die Plexusblockade

ausgeschaltet sind. Bereits in vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass das autonome Nervensystem eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung des RIC-Effekts zu spielen scheint (Loukogeorgakis et al., 2005).

4.5 Ausblick

Mit dem Remote Ischemic Conditioning wurde ein Verfahren entdeckt, das bereits in vielen experimentellen und präklinischen Studien seinen protektiven Effekt vor IR-Schäden belegen konnte. Die Umsetzung dieser Ergebnisse in den klinischen Alltag stößt jedoch auf viele Probleme und zeigt nur teilweise Erfolge. So konnte in einer großen Metaanalyse mit über 2200 eingeschlossenen Patienten aus 23 verschiedenen Studien kein signifikanter Benefit durch RIC in den klinisch relevanten Endpunkten für die Patienten festgestellt werden (Healy et al., 2015). Um eine bessere Translation in den klinischen Alltag zu ermöglichen, sollten für die Zukunft weiterhin die zugrundeliegenden Mechanismen von RIC Gegenstand weiterer Forschung sein, um ein besseres Verständnis über den Wirkprozess zu erlangen. Insbesondere auch die verschiedenen Einflussfaktoren auf den Effekt der ischämischen Konditionierung spielen dabei eine große Rolle. Ein großes Problem bei der Übersetzung der Ergebnisse in die Klinik stellen die individuellen Faktoren der Patienten dar. Die meisten Studien des RIC erfolgten an genetisch homogenen Versuchstieren oder gesunden jungen Probanden. Da der durchschnittliche Patient jedoch nicht diese Eigenschaften erfüllt, sollte eine potenzielle Beeinflussung von RIC durch das Alter, mögliche Komorbiditäten, das Geschlecht, die Einnahme von Medikamenten und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht werden. So könnte beispielsweise ein gewisses Patientenkollektiv von Änderungen der RIC-Protokolle (z.B. mehr Zyklen, Variation der Länge der Ischämie oder schnelle Entsättigung) profitieren, als der durchschnittliche Proband. Ziel weiterer Forschung sollte es deshalb sein, unterschiedliche RIC-Protokolle in Patientengruppenanzuwenden und zu untersuchen. Auch der Zeitpunkt der Konditionierung bietet weitere Möglichkeiten zur Forschung. So könnte in der Plastischen Chirurgie bei Lappenplastiken nicht nur ein Pre-/ Per- oder ein Post-Conditioning erfolgen, sondern vielleicht könnten Patienten von der Kombination aus der Anwendung aller Varianten profitieren und so könnten die protektiven Effekte der unterschiedlichen Konzepte vereint werden.

Auch die möglichen Anwendungsgebiete von RIC sind noch nicht vollständig erforscht. Nicht nur hospitalisierte Patienten könnten von der Anwendung von RIC profitieren,

sondern es könnte auch bei gesunden Menschen eingesetzt werden. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass RIC die sportliche Leistungsfähigkeit verbessert (Jean-St-Michel et al., 2011), eine Steigerung der Muskelstärke bewirken kann (Surkar et al., 2020) und eine blutdrucksenkende Wirkung zu haben scheint (Madias, 2015) (Murry et al., 1986). Auch eine verbesserte endotheliale Funktion konnte durch wiederholte RIC-Anwendung festgestellt werden (Jones et al., 2014). Es konnte sogar gezeigt werden, dass durch wiederholte Applikation von RIC die Lernfähigkeit bei gesunden Erwachsenen gesteigert werden konnte (Cherry-Allen et al., 2015) (Cherry-Allen et al., 2017). Insbesondere die möglichen Vorteile einer repetitiven Langzeit-RIC-Anwendung sollten weiter erforscht werden.

4.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation von RIC die kutane Mikrozirkulation in einigen Messparametern bei der Gruppe „Männlich“ gesteigert werden konnte (SO₂: + 1,97 % zur Baseline, $p = .916$; rHb: + 5,2 % zur Baseline, $p = .014$), dass jedoch sowohl bei der Gruppe „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ als auch bei der Gruppe „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ keine Steigerung der kutanen Mikrozirkulation erreicht werden konnte, sondern es sogar zu einer Reduktion der Mikrozirkulation gekommen ist (Flow: WM: - 8,66 %, $p = .044$; WO: - 3,32 %, $p = .044$) (SO₂: WM: - 14,37 %, $p = .020$; WO: - 18,05 %, $p < .001$) (rHb: WM: - 1,15 %, $p = .163$; WO: - 1,18 %, $p = .183$). Dies lässt darauf schließen, dass es einen Unterschied im Ansprechen auf RIC bei den Geschlechtern gibt und Männer eher von einer Anwendung von RIC mit dem hier verwendeten Protokoll im klinischen Alltag profitieren könnten. Zum anderen konnte zwischen den beiden weiblichen Gruppen in keinem Messparameter der kutanen Mikrozirkulation ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was wiederum dafür spricht, dass ein erhöhtes Östrogenlevel nicht zu einem gesteigerten Effekt von RIC führt. Um RIC im klinischen Alltag jedoch etablieren zu können, sind Folgestudien nötig, die das tatsächliche Ansprechen von RIC bei älteren Patienten und nicht nur bei gesunden jungen Probanden untersucht. Außerdem sollte in weiteren Studien der Einfluss von RIC auf die Mikrozirkulation bei Lappenplastiken und dem postoperativen Verlauf, in Bezug auf Wundheilungsstörungen, Revisionsrate und dem funktionellen und ästhetischen Ergebnis, untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Problemstellung und Ziel: Eine ausreichende Gewebepерfusion nach Operationen stellt eine Grundvoraussetzung dar, für eine adäquate Wundheilung und Regeneration. Gerade im Fachgebiet der Plastischen Chirurgie ist die suffiziente Durchblutung nach Lappenplastiken elementar, um postoperative Durchblutungsstörung mit Transplantatverlust zu verhindern. Mit dem Remote Ischemic Conditioning wurde ein Verfahren entdeckt, das durch nicht-invasive, kurze, gezielte und nicht-schädliche Ischämiephasen mit anschließender Wiederherstellung der Durchblutung, den Körper zuverlässig vor Ischämie- und Reperfusionsschäden schützt und die Gewebedurchblutung verbessern kann. In experimentellen und präklinischen Studien konnten bereits in vielen Fachgebieten zahlreiche erfolgsversprechende Ergebnisse berichtet werden, jedoch gibt es nach wie vor Schwierigkeiten bei der Translation dieser in den klinischen Alltag. Zum einen sind die genauen Wirkmechanismen von RIC noch immer nicht vollständig bekannt, zum anderen könnte dies an individuellen Faktoren der Patienten liegen, die Einfluss auf das Ansprechen auf den RIC-Effekt haben. Deshalb war es Ziel dieser Studie, herauszufinden, inwieweit das Geschlecht einen Einfluss auf das Ansprechen auf die ischämische Konditionierung nimmt und inwiefern ein erhöhtes Östrogenlevel bei Frauen diesen Effekt verstärkt.

Methoden: In der Studie wurden 65 gesunde junge Probanden eingeschlossen, welche in die Gruppen „Männlich“, „Weiblich mit hormoneller Kontrazeption“ und „Weiblich ohne hormonelle Kontrazeption“ unterteilt wurden. Es wurde ein RIC-Protokoll von 10 min Baseline-Messung als Ausgangswert gewählt, gefolgt von 3 Zyklen à 5 min Ischämie und 10 min Reperfusion. Die 5-minütigen Ischämie-Intervalle wurden durch eine Blutdruckmanschette am rechten Oberarm der Probanden erzeugt, welche auf suprasystolische Werte von 250 mmHg aufgepumpt wurde. Die kutane Mikrozirkulation wurde mittels Weißlicht-Spektroskopie und Laser-Doppler-Verfahren durch das O2C-Gerät (Oxygen to see, LEA Medizintechnik, Gießen) am rechten Thenar, welche den Ischämienachweis lieferte, und am linken Oberschenkel, welche den prognostizierten RIC-Effekt detektierte, gemessen. Dabei wurden die Parameter Blutfluss (Flow), Gewebesauerstoffsättigung (SO₂) und die relative Hämoglobinmenge (rHb) in einer Messtiefe von 3 mm bestimmt.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede auf das Ansprechen der RIC-Applikation zwischen den Geschlechtern gibt, dass jedoch die Einnahme von hormoneller Kontrazeption zwischen den weiblichen Gruppen keine Verbesserung im Ansprechen auf das Verfahren zeigt. Die Gruppe „Männlich“ konnte eine Steigerung der mikrozirkulatorischen Parameter SO₂ und rHb durch die Anwendung von RIC erzielen (SO₂: + 1,97 % zur Baseline, $p = .916$; rHb: + 5,2 % zur Baseline, $p = .014$), nicht jedoch des Flows (- 7,56 %, $p = .044$), beide weiblichen Gruppen hingegen zeigten ein vermindertes Ansprechen auf das Verfahren und fielen in allen Messparametern nach Applikation von RIC unter die Ausgangswerte (Flow: WM: - 8,66 %, $p = .044$; WO: - 3,32 %, $p = .044$; SO₂: WM: - 14,37 %, $p = .020$; WO: - 18,05 %, $p < .001$; rHb: WM: - 1,15 %, $p = .163$; WO: - 1,18 %, $p = .183$).

Schlussfolgerung: In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass RIC ein effektives Verfahren darstellt, um die kutane Mikrozirkulation zu steigern ohne gleichzeitigen Schaden am Gewebe zu verursachen. Bei der Frage, inwieweit das Geschlecht Einfluss auf das Ansprechen auf den RIC-Effekt nimmt, lässt sich nach unseren Beobachtungen sagen, dass bei dem hier verwendeten Protokoll lediglich die männlichen Probanden profitierten und eine Verbesserung ihrer Mikrozirkulation erreichen konnten. Zudem konnten wir ausschließen, dass die Einnahme von hormoneller Kontrazeption mit einem besseren Ansprechen auf die Applikation von RIC einhergeht. In weiteren Studien muss geklärt werden, inwiefern dies auch auf andere RIC-Protokolle zu trifft und ob diese Ergebnisse auch in den klinischen Alltag transferierbar sind.

6. Literaturverzeichnis

- ADDISON, P. D., NELIGAN, P. C., ASHRAFPOUR, H., KHAN, A., ZHONG, A., MOSES, M., FORREST, C. R. & PANG, C. Y. 2003. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285, H1435-43.
- ALI, Z. A., CALLAGHAN, C. J., LIM, E., ALI, A. A., NOURAEI, S. A., AKTHAR, A. M., BOYLE, J. R., VARTY, K., KHARBANDA, R. K., DUTKA, D. P. & GAUNT, M. E. 2007. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*, 116, 198-105.
- ANDREKA, G., VERTESALJAI, M., SZANTHO, G., FONT, G., PIROTH, Z., FONTOS, G., JUHASZ, E. D., SZEKELY, L., SZELID, Z., TURNER, M. S., ASHRAFIAN, H., FRENNEAUX, M. P. & ANDREKA, P. 2007. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart*, 93, 749-52.
- BASALAY, M., BARSUKEVICH, V., MASTITSKAYA, S., MROCHEK, A., PERNOW, J., SJÖQUIST, P. O., ACKLAND, G. L., GOURINE, A. V. & GOURINE, A. 2012. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol*, 97, 908-17.
- BEILMAN, G. J. & BLONDET, J. J. 2009. Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. *World J Emerg Surg*, 4, 25.
- BEKARA, F., HERLIN, C., MOJALLAL, A., SINNA, R., AYESTARAY, B., LETOIS, F., PIERRE CHAVOIN, J., GARRIDO, I., GROLLEAU, J. L. & CHAPUT, B. 2016. A Systematic Review and Meta-Analysis of Perforator-Pedicled Propeller Flaps in Lower Extremity Defects: Identification of Risk Factors for Complications. *Plast Reconstr Surg*, 137, 314-331.
- BENJAMIN, E. J., BLAHA, M. J., CHIUVE, S. E., CUSHMAN, M., DAS, S. R., DEO, R., DE FERRANTI, S. D., FLOYD, J., FORNAGE, M., GILLESPIE, C., ISASI, C. R., JIMÉNEZ, M. C., JORDAN, L. C., JUDD, S. E., LACKLAND, D., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L., LIU, S., LONGENECKER, C. T., MACKAY, R. H., MATSUSHITA, K., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., NEUMAR, R. W., PALANIAPPAN, L., PANDEY, D. K., THIAGARAJAN, R. R., REEVES, M. J., RITCHEY, M., RODRIGUEZ, C. J., ROTH, G. A., ROSAMOND, W. D., SASSON, C., TOWFIGHI, A., TSAO, C. W., TURNER, M. B., VIRANI, S. S., VOEKS, J. H., WILLEY, J. Z., WILKINS, J. T., WU, J. H., ALGER, H. M., WONG, S. S. & MUNTNER, P. 2017. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e146-e603.
- BINGÖL, A. 2014. *Plastische und ästhetische Chirurgie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- BLONDEEL, P. N., VAN LANDUYT, K., HAMDI, M. & MONSTREY, S. J. 2003. Perforator flap terminology: update 2002. *Clin Plast Surg*, 30, 343-6, v.
- BOUTILIER, R. G. 2001. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol*, 204, 3171-81.
- BRAVERMAN, I. M. 2000. The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 5, 3-9.
- BRZOWOSKI, T., KONTUREK, P. C., KONTUREK, S. J., PAJDO, R., KWIECIEN, S., PAWLIK, M., DROZDOWICZ, D., SLIWOWSKI, Z. & PAWLIK, W. W. 2004. Ischemic preconditioning of remote organs attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of prostaglandins and sensory nerves. *Eur J Pharmacol*, 499, 201-13.
- CAI, Z. P., PARAJULI, N., ZHENG, X. & BECKER, L. 2012. Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10. *Basic Res Cardiol*, 107, 277.
- CARDEN, D. L. & GRANGER, D. N. 2000. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 190, 255-66.
- CHERRY-ALLEN, K. M., GIDDAY, J. M., LEE, J. M., HERSHEY, T. & LANG, C. E. 2015. Remote limb ischemic conditioning enhances motor learning in healthy humans. *J Neurophysiol*, 113, 3708-19.
- CHERRY-ALLEN, K. M., GIDDAY, J. M., LEE, J. M., HERSHEY, T. & LANG, C. E. 2017. Remote Limb Ischemic Conditioning at Two Cuff Inflation Pressures Yields Learning Enhancements in Healthy Adults. *J Mot Behav*, 49, 337-348.

- CHEUNG, M. M., KHARBANDA, R. K., KONSTANTINOV, I. E., SHIMIZU, M., FRNDOVA, H., LI, J., HOLTBY, H. M., COX, P. N., SMALLHORN, J. F., VAN ARSDELL, G. S. & REDINGTON, A. N. 2006. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2277-82.
- CHIU, Y. H., CHANG, D. H. & PERNG, C. K. 2017. Vascular Complications and Free Flap Salvage in Head and Neck Reconstructive Surgery: Analysis of 150 Cases of Reexploration. *Ann Plast Surg*, 78, S83-s88.
- CHO, E. H., SHAMMAS, R. L., CARNEY, M. J., WEISSLER, J. M., BAUDER, A. R., GLENER, A. D., KOVACH, S. J., HOLLENBECK, S. T. & LEVIN, L. S. 2018. Muscle versus Fasciocutaneous Free Flaps in Lower Extremity Traumatic Reconstruction: A Multicenter Outcomes Analysis. *Plast Reconstr Surg*, 141, 191-199.
- CLEVELAND, J. C., JR., MELDRUM, D. R., ROWLAND, R. T., BANERJEE, A. & HARKEN, A. H. 1997. Preconditioning and hypothermic cardioplegia protect human heart equally against ischemia. *Ann Thorac Surg*, 63, 147-52.
- CRISOSTOMO, P. R., WANG, M., WAIRIUKO, G. M., TERRELL, A. M. & MELDRUM, D. R. 2006. Postconditioning in females depends on injury severity. *J Surg Res*, 134, 342-7.
- CZIGÁNY, Z., TURÓCZI, Z., ÓNODY, P., HARSÁNYI, L., LOTZ, G., HEGEDŰS, V. & SZIJÁRTÓ, A. 2013. Remote ischemic preconditioning protects the liver from ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*, 185, 605-13.
- DAVIDSON, S. M., SELVARAJ, P., HE, D., BOI-DOKU, C., YELLON, R. L., VICENCIO, J. M. & YELLON, D. M. 2013. Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1 α /CXCR4 signalling axis. *Basic Res Cardiol*, 108, 377.
- DAVIES, M. G. & HAGEN, P. O. 1993. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg*, 218, 593-609.
- DAVIES, W. R., BROWN, A. J., WATSON, W., MCCORMICK, L. M., WEST, N. E., DUTKA, D. P. & HOOLE, S. P. 2013. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Interv*, 6, 246-51.
- DI FILIPPO, C., ROSSI, F., ROSSI, S. & D'AMICO, M. 2004. Cannabinoid CB2 receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN. *J Leukoc Biol*, 75, 453-9.
- DICKSON, E. W., LORBAR, M., PORCARO, W. A., FENTON, R. A., REINHARDT, C. P., GYSEMBERGH, A. & PRZYKLENK, K. 1999a. Rabbit heart can be "preconditioned" via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol*, 277, H2451-7.
- DICKSON, E. W., REINHARDT, C. P., RENZI, F. P., BECKER, R. C., PORCARO, W. A. & HEARD, S. O. 1999b. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis*, 8, 123-9.
- DING, Y. F., ZHANG, M. M. & HE, R. R. 2001. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao*, 53, 7-12.
- DONATO, M., BUCHHOLZ, B., RODRÍGUEZ, M., PÉREZ, V., INSERTE, J., GARCÍA-DORADO, D. & GELPI, R. J. 2013. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol*, 98, 425-34.
- DONG, J. H., LIU, Y. X., JI, E. S. & HE, R. R. 2004. [Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]. *Sheng Li Xue Bao*, 56, 41-6.
- EBRAHIMI, S. M., ABOUTALEB, N. & NOBAKHT, M. 2012. Consequences of Ischemic Preconditioning of Kidney: Comparing between Male and Female Rats. *Iran J Basic Med Sci*, 15, 1148-53.
- EDERER, I. A., GOERTZ, O., BOSSELMANN, T., SOGORSKI, A., ZAHN, P. K., LEHNHARDT, M., DAIGELER, A. & KOLBENSCHLAG, J. 2020. Anesthesia of the conditioned limb does not abolish the remote ischemic conditioning stimulus on cutaneous microcirculation in humans. *Clin Hemorheol Microcirc*, 74, 155-166.
- FOX, P. M., ZEIDLER, K., CAREY, J. & LEE, G. K. 2013. White light spectroscopy for free flap monitoring. *Microsurgery*, 33, 198-202.

- FRANGOIANNIS, N. G., YOUKER, K. A., ROSSEN, R. D., GWECHENBERGER, M., LINDSEY, M. H., MENDOZA, L. H., MICHAEL, L. H., BALLANTYNE, C. M., SMITH, C. W. & ENTMAN, M. L. 1998. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 30, 2567-76.
- GAVIN, J. & HAUNSÖ, S. 1998. Introduction to the Focused Issue: The Microcirculation as a Foundation of Cardiovascular Disease. *J Mol Cell Cardiol*, 30, 2529-2530.
- GHO, B. C., SCHOEMAKER, R. G., VAN DEN DOEL, M. A., DUNCKER, D. J. & VERDOUW, P. D. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*, 94, 2193-200.
- GONG, X., CUI, J., JIANG, Z., LU, L. & LI, X. 2018. Risk factors for pedicled flap necrosis in hand soft tissue reconstruction: a multivariate logistic regression analysis. *ANZ J Surg*, 88, E127-e131.
- GOODMAN, T. 1988. Grafts and flaps in plastic surgery. An overview. *Aorn j*, 48, 650-5, 658-63.
- GRANGER, D. N. 1999. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*, 6, 167-78.
- GUO, W., REN, C., ZHANG, B., ZHAO, W., GAO, Y., YU, W. & JI, X. 2021. Chronic Limb Remote Ischemic Conditioning may have an Antihypertensive Effect in Patients with Hypertension. *Aging Dis*, 12, 2069-2079.
- HAUSENLOY, D. J. & YELLON, D. M. 2003. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 35, 339-41.
- HAUSENLOY, D. J. & YELLON, D. M. 2008. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*, 79, 377-86.
- HAUSENLOY, D. J. & YELLON, D. M. 2011. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev Cardiol*, 8, 619-29.
- HEALY, D., CLARKE-MOLONEY, M., GAUGHAN, B., O'DALY, S., HAUSENLOY, D., SHARIF, F., NEWELL, J., O'DONNELL, M., GRACE, P., FORBES, J. F., CULLEN, W., KAVANAGH, E., BURKE, P., CROSS, S., DOWDALL, J., MCMONAGLE, M., FULTON, G., MANNING, B. J., KHEIRELSEID, E. A., LEAHY, A., MONELEY, D., NAUGHTON, P., BOYLE, E., MCHUGH, S., MADHAVEN, P., O'NEILL, S., MARTIN, Z., COURTNEY, D., TUBASSAM, M., SULTAN, S., MCCARTAN, D., MEDANI, M. & WALSH, S. 2015. Preconditioning Shields Against Vascular Events in Surgery (SAVES), a multicentre feasibility trial of preconditioning against adverse events in major vascular surgery: study protocol for a randomised control trial. *Trials*, 16, 185.
- HEGELMAIER, T., KUMOWSKI, N., MAINKA, T., VOLLERT, J., GOERTZ, O., LEHNHARDT, M., ZAHN, P. K., MAIER, C. & KOLBENSCHLAG, J. 2017. Remote ischaemic conditioning decreases blood flow and improves oxygen extraction in patients with early complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*, 21, 1346-1354.
- HEINEN, A., BEHMENBURG, F., AYTULUN, A., DIERKES, M., ZERBIN, L., KAISERS, W., SCHAEFER, M., MEYER-TRESCHAN, T., FEIT, S., BAUER, I., HOLLMANN, M. W. & HUHN, R. 2018. The release of cardioprotective humoral factors after remote ischemic preconditioning in humans is age- and sex-dependent. *J Transl Med*, 16, 112.
- HEUSCH, G., BØTKER, H. E., PRZYKLENK, K., REDINGTON, A. & YELLON, D. 2015. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*, 65, 177-95.
- HIBERT, P., PRUNIER-MIREBEAU, D., BESEME, O., CHWASTYNIAK, M., TAMAREILLE, S., LAMON, D., FURBER, A., PINET, F. & PRUNIER, F. 2013. Apolipoprotein a-I is a potential mediator of remote ischemic preconditioning. *PLoS One*, 8, e77211.
- HICK, C. 2013. *Kurzlehrbuch Physiologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- HIMEL, H. N., AHMAD, M., PARMETT, S. R., STRAUSS, H. W. & MAY, J. W., JR. 1989. Effect of the timing of tourniquet release on postoperative hematoma formation: an experimental animal study. *Plast Reconstr Surg*, 83, 692-700.
- HOCHACHKA, P. W. 1986. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science*, 231, 234-41.
- HÖLZLE, F., LOEFFELBEIN, D. J., NOLTE, D. & WOLFF, K. D. 2006. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg*, 34, 25-33.

- HOUGAARD, K. D., HJORT, N., ZEIDLER, D., SØRENSEN, L., NØRGAARD, A., HANSEN, T. M., VON WEITZEL-MUDERSBACH, P., SIMONSEN, C. Z., DAMGAARD, D., GOTTRUP, H., SVENDSEN, K., RASMUSSEN, P. V., RIBE, L. R., MIKKELSEN, I. K., NAGENTHIRAJA, K., CHO, T. H., REDINGTON, A. N., BØTKER, H. E., ØSTERGAARD, L., MOURIDSEN, K. & ANDERSEN, G. 2014. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*, 45, 159-67.
- HUMPHREYS, R. A., KANE, K. A. & PARRATT, J. R. 1999. The influence of maturation and gender on the anti-arrhythmic effect of ischaemic preconditioning in rats. *Basic Res Cardiol*, 94, 1-8.
- JEAN-ST-MICHEL, E., MANLHIOT, C., LI, J., TROPAK, M., MICHELSEN, M. M., SCHMIDT, M. R., MCCRINDLE, B. W., WELLS, G. D. & REDINGTON, A. N. 2011. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 43, 1280-6.
- JENSEN, R. V., STØTTRUP, N. B., KRISTIANSEN, S. B. & BØTKER, H. E. 2012. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*, 107, 285.
- JOKUSZIES, A., NIEDERBICHLER, A., MEYER-MARCOTTY, M., LAHODA, L. U., REIMERS, K. & VOGT, P. M. 2006. Influence of transendothelial mechanisms on microcirculation: consequences for reperfusion injury after free flap transfer. Previous, current, and future aspects. *J Reconstr Microsurg*, 22, 513-8.
- JONES, H., HOPKINS, N., BAILEY, T. G., GREEN, D. J., CABLE, N. T. & THIJSSSEN, D. H. 2014. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *Am J Hypertens*, 27, 918-25.
- JONES, W. K., FAN, G. C., LIAO, S., ZHANG, J. M., WANG, Y., WEINTRAUB, N. L., KRANIAS, E. G., SCHULTZ, J. E., LORENZ, J. & REN, X. 2009. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation*, 120, S1-9.
- KANT, R., DIWAN, V., JAGGI, A. S., SINGH, N. & SINGH, D. 2008. Remote renal preconditioning-induced cardioprotection: a key role of hypoxia inducible factor-prolyl 4-hydroxylases. *Mol Cell Biochem*, 312, 25-31.
- KERENDI, F., KIN, H., HALKOS, M. E., JIANG, R., ZATTA, A. J., ZHAO, Z. Q., GUYTON, R. A. & VINTEN-JOHANSEN, J. 2005. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol*, 100, 404-12.
- KERRIGAN, C. L. & STOTLAND, M. A. 1993. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*, 14, 165-75.
- KESKIN, D., UNLU, R. E., ORHAN, E., ERKILINÇ, G., BOGDAYCIOGLU, N. & YILMAZ, F. M. 2017. Effects of Remote Ischemic Conditioning Methods on Ischemia-Reperfusion Injury in Muscle Flaps: An Experimental Study in Rats. *Arch Plast Surg*, 44, 384-389.
- KHARBANDA, R. K., MORTENSEN, U. M., WHITE, P. A., KRISTIANSEN, S. B., SCHMIDT, M. R., HOSCHTITZKY, J. A., VOGEL, M., SORENSEN, K., REDINGTON, A. N. & MACALLISTER, R. 2002. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*, 106, 2881-3.
- KHARBANDA, R. K., PETERS, M., WALTON, B., KATTENHORN, M., MULLEN, M., KLEIN, N., VALLANCE, P., DEANFIELD, J. & MACALLISTER, R. 2001. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation*, 103, 1624-30.
- KIM, Y. D., CHEN, B., BEAUREGARD, J., KOURETAS, P., THOMAS, G., FARHAT, M. Y., MYERS, A. K. & LEES, D. E. 1996. 17 beta-Estradiol prevents dysfunction of canine coronary endothelium and myocardium and reperfusion arrhythmias after brief ischemia/reperfusion. *Circulation*, 94, 2901-8.
- KNESER, U., BEIER, J. P., SCHMITZ, M., ARKUDAS, A., DRAGU, A., SCHMIDT, V. J., KREMER, T. & HORCH, R. E. 2014. Zonal perfusion patterns in pedicled free-style perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67, e9-17.

- KOLBENSCHLAG, J., HELLMICH, S., GERMANN, G. & MEGERLE, K. 2013. Free tissue transfer in patients with severe peripheral arterial disease: functional outcome in reconstruction of chronic lower extremity defects. *J Reconstr Microsurg*, 29, 607-14.
- KOLBENSCHLAG, J., SOGORSKI, A., HARATI, K., DAIGELER, A., WIEBALCK, A., LEHNHARDT, M., KAPALSCHINSKI, N. & GOERTZ, O. 2015. Upper extremity ischemia is superior to lower extremity ischemia for remote ischemic conditioning of antero-lateral thigh cutaneous blood flow. *Microsurgery*, 35, 211-7.
- KOLBENSCHLAG, J., SOGORSKI, A., KAPALSCHINSKI, N., HARATI, K., LEHNHARDT, M., DAIGELER, A., HIRSCH, T. & GOERTZ, O. 2016. Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps. *Plast Reconstr Surg*, 138, 1089-1097.
- KOLBENSCHLAG, J., SOGORSKI, A., TIMMERMANN, C., HARATI, K., DAIGELER, A., HIRSCH, T., GOERTZ, O. & LEHNHARDT, M. 2017. Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*, 66, 239-248.
- KONSTANTINOV, I. E., ARAB, S., KHARBANDA, R. K., LI, J., CHEUNG, M. M., CHEREPANOV, V., DOWNEY, G. P., LIU, P. P., CUKERMAN, E., COLES, J. G. & REDINGTON, A. N. 2004. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 19, 143-50.
- KONSTANTINOV, I. E., LI, J., CHEUNG, M. M., SHIMIZU, M., STOKOE, J., KHARBANDA, R. K. & REDINGTON, A. N. 2005. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation*, 79, 1691-5.
- KRAEMER, R., LORENZEN, J., KABBANI, M., HEROLD, C., BUSCHE, M., VOGT, P. M. & KNOBLOCH, K. 2011. Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation--a controlled prospective cohort study. *BMC Surg*, 11, 32.
- KRUG, A. 2006. Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes: Methode des sogenannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie*.
- KÜNTSCHER, M. V., KASTELL, T., SAUERBIER, M., NOBILING, R., GEBHARD, M. M. & GERMANN, G. 2002a. Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model. *Microsurgery*, 22, 221-6.
- KÜNTSCHER, M. V., SCHIRMBECK, E. U., MENKE, H., KLAR, E., GEBHARD, M. M. & GERMANN, G. 2002b. Ischemic preconditioning by brief extremity ischemia before flap ischemia in a rat model. *Plast Reconstr Surg*, 109, 2398-404.
- KURIAKOSE, D. & XIAO, Z. 2020. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*, 21.
- KWAN, J. 2014. The Impact of Menopause and Oestrogen Replacement Therapy on Cardioprotection in Remote Ischaemic Preconditioning. Vol.100 (Suppl 3), A109-A109.
- LANDMAN, T. R. J., SCHOON, Y., WARLÉ, M. C., DE LEEUW, F. E. & THIJSEN, D. H. J. 2019. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50, 1934-1939.
- LAS, D. E., DE JONG, T., ZUIDAM, J. M., VERWEIJ, N. M., HOVIUS, S. E. & MUREAU, M. A. 2016. Identification of independent risk factors for flap failure: A retrospective analysis of 1530 free flaps for breast, head and neck and extremity reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 69, 894-906.
- LEA-MEDIZINTECHNIK-GIEßEN. 2016. *LEA Medizintechnik GmbH O2C (oxygen to see)* [Online]. [Accessed 01.03.2023].
- LEE, T. M., SU, S. F., TSAI, C. C., LEE, Y. T. & TSAI, C. H. 2000. Cardioprotective effects of 17 beta-estradiol produced by activation of mitochondrial ATP-sensitive K(+)Channels in canine hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 32, 1147-58.
- LI, J., ROHAILLA, S., GELBER, N., RUTKA, J., SABAH, N., GLADSTONE, R. A., WEI, C., HU, P., KHARBANDA, R. K. & REDINGTON, A. N. 2014. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*, 109, 423.

- LI, Y. J., XIAO, Z. S., PENG, C. F. & DENG, H. W. 1996. Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol*, 311, 163-7.
- LIEM, D. A., VERDOUW, P. D., PLOEG, H., KAZIM, S. & DUNCKER, D. J. 2002. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, H29-37.
- LOUKOGEORGAKIS, S. P., PANAGIOTIDOU, A. T., BROADHEAD, M. W., DONALD, A., DEANFIELD, J. E. & MACALLISTER, R. J. 2005. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*, 46, 450-6.
- LOUKOGEORGAKIS, S. P., WILLIAMS, R., PANAGIOTIDOU, A. T., KOLVEKAR, S. K., DONALD, A., COLE, T. J., YELLON, D. M., DEANFIELD, J. E. & MACALLISTER, R. J. 2007. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation*, 116, 1386-95.
- LUCIUS, J., JENSEN, J. O., TASAR, R. R., SCHLEUSSER, S., STANG, F. H., MAILÄNDER, P. & KISCH, T. 2022. Acute microcirculatory effects of remote ischemic conditioning in superficial partial thickness burn wounds. *J Burn Care Res*.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2015. *Taschenlehrbuch Histologie*, Georg Thieme Verlag.
- MADIAS, J. E. 2015. Sustained blood pressure lowering effect of twice daily remote ischemic conditioning sessions in a normotensive/prehypertensive subject. *Int J Cardiol*, 182, 392-4.
- MALEK, M. & NEMATBAKHS, M. 2015. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*, 4, 20-7.
- MALHOTRA, S., NAGGAR, I., STEWART, M. & ROSENBAUM, D. M. 2011. Neurogenic pathway mediated remote preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury. *Brain Res*, 1386, 184-90.
- MASTITSKAYA, S., MARINA, N., GOURINE, A., GILBEY, M. P., SPYER, K. M., TESCHEMACHER, A. G., KASPAROV, S., TRAPP, S., ACKLAND, G. L. & GOURINE, A. V. 2012. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res*, 95, 487-94.
- MENGER, M. D., STEINER, D. & MESSMER, K. 1992. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol*, 263, H1892-900.
- MENGER, M. D. & VOLLMAR, B. 2007. Pathomechanisms of ischemia-reperfusion injury as the basis for novel preventive strategies: is it time for the introduction of pleiotropic compounds? *Transplant Proc*, 39, 485-8.
- MICHIELS, C. 2004. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol*, 164, 1875-82.
- MIYAWAKI, H., WANG, Y. & ASHRAF, M. 1998. Oxidant stress with hydrogen peroxide attenuates calcium paradox injury: role of protein kinase C and ATP-sensitive potassium channel. *Cardiovasc Res*, 37, 691-9.
- MORETTI, C., CERRATO, E., CAVALLERO, E., LIN, S., ROSSI, M. L., PICCHI, A., SANGUINETI, F., UGO, F., PALAZZUOLI, A., BERTAINA, M., PRESBITERO, P., SHAO-LIANG, C., POZZI, R., GIAMMARRIA, M., LIMBRUNO, U., LEFÈVRE, T., GASPARETTO, V., GARBO, R., OMEDE, P., SHEIBAN, I., ESCANED, J., BIONDI-ZOCCAI, G., GAITA, F., PERL, L. & D'ASCENZO, F. 2018. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*, 257, 1-6.
- MOUNSEY, R. A., PANG, C. Y. & FORREST, C. 1992. Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 107, 549-52.
- MULLIKEN, J. B. & HEALEY, N. A. 1979. Pathogenesis of skin flap necrosis from an underlying hematoma. *Plast Reconstr Surg*, 63, 540-5.
- MURATA, T., NAKAZAWA, H., MORI, I., OHTA, Y. & YAMABAYASHI, H. 1992. Reperfusion after a two-hour period of pulmonary artery occlusion causes pulmonary necrosis. *Am Rev Respir Dis*, 146, 1048-53.
- MURRY, C. E., JENNINGS, R. B. & REIMER, K. A. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74, 1124-36.

- NAKAMURA, S., KIMURA, M., GOTO, C., NOMA, K., YOSHIKUMI, M., CHAYAMA, K., KIHARA, Y. & HIGASHI, Y. 2009. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension*, 53, 674-81.
- NODE, K., KITAKAZE, M., KOSAKA, H., MINAMINO, T., FUNAYA, H. & HORI, M. 1997. Amelioration of ischemia- and reperfusion-induced myocardial injury by 17beta-estradiol: role of nitric oxide and calcium-activated potassium channels. *Circulation*, 96, 1953-63.
- OLIVARI, N. 2004. *Praktische Plastische Chirurgie* Kaden Verlag, Heidelberg.
- OSTADAL, B., NETUKA, I., MALY, J., BESIK, J. & OSTADALOVA, I. 2009. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection--experimental aspects. *Exp Biol Med (Maywood)*, 234, 1011-9.
- PANG, C. Y., NELIGAN, P., XU, H., HE, W., ZHONG, A., HOPPER, R. & FORREST, C. R. 1997a. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol*, 273, H44-51.
- PANG, C. Y., NELIGAN, P., ZHONG, A., HE, W., XU, H. & FORREST, C. R. 1997b. Effector mechanism of adenosine in acute ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol*, 273, R887-95.
- PATEL, H. H., MOORE, J., HSU, A. K. & GROSS, G. J. 2002. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 34, 1317-23.
- PERCIVAL, T. J. & RASMUSSEN, T. E. 2012. Reperfusion strategies in the management of extremity vascular injury with ischaemia. *Br J Surg*, 99 Suppl 1, 66-74.
- PICKARD, J. M., BØTKER, H. E., CRIMI, G., DAVIDSON, B., DAVIDSON, S. M., DUTKA, D., FERDINANDY, P., GANSKE, R., GARCIA-DORADO, D., GIRICZ, Z., GOURINE, A. V., HEUSCH, G., KHARBANDA, R., KLEINBONGARD, P., MACALLISTER, R., MCINTYRE, C., MEYBOHM, P., PRUNIER, F., REDINGTON, A., ROBERTSON, N. J., SULEIMAN, M. S., VANEZIS, A., WALSH, S., YELLON, D. M. & HAUSENLOY, D. J. 2015. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol*, 110, 453.
- PICKERING, J. W., JAMES, M. T. & PALMER, S. C. 2015. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*, 65, 283-93.
- POLK, H. C., JR. & MILES, A. A. 1971. Enhancement of bacterial infection by ferric iron: kinetics, mechanisms, and surgical significance. *Surgery*, 70, 71-7.
- PRADKA, S. P., ONG, Y. S., ZHANG, Y., DAVIS, S. J., BACCARANI, A., MESSMER, C., FIELDS, T. A., ERDMANN, D., KLITZMAN, B. & LEVIN, L. S. 2009. Increased signs of acute rejection with ischemic time in a rat musculocutaneous allotransplant model. *Transplant Proc*, 41, 531-6.
- PRZYKLENK, K., BAUER, B., OVIZE, M., KLONER, R. A. & WHITTAKER, P. 1993. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 87, 893-9.
- QIAN, Y., LI, G., ZANG, H., CAO, S., LIU, Y., YANG, K. & MU, L. 2018. A Systematic Review and Meta-analysis of Free-style Flaps: Risk Analysis of Complications. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 6, e1651.
- QU, H. L., SUN, X. Y., CUI, Y., ZHANG, Y. N. & CHEN, H. S. 2023. Efficacy of remote ischemic conditioning does not differ between men and women: A secondary analysis of the RICAMIS study. *Eur J Neurol*, 30, 2022-2030.
- RASSAF, T., TOTZECK, M., HENDGEN-COTTA, U. B., SHIVA, S., HEUSCH, G. & KELM, M. 2014. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res*, 114, 1601-10.
- REDINGTON, K. L., DISENHOUSE, T., STRANTZAS, S. C., GLADSTONE, R., WEI, C., TROPAK, M. B., DAI, X., MANLHIOT, C., LI, J. & REDINGTON, A. N. 2012. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol*, 107, 241.
- RIPLEY, A. J., JEFFERS, M. S., MCDONALD, M. W., MONTROY, J., DYKES, A., FERGUSON, D. A., SILASI, G., LALU, M. M. & CORBETT, D. 2021. Neuroprotection by Remote Ischemic Conditioning in

- Rodent Models of Focal Ischemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Stroke Res*, 12, 461-473.
- ROTHENBERGER, J., AMR, A., SCHALLER, H. E. & RAHMANIAN-SCHWARZ, A. 2013. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetrie and tissue spectrophotometry. *Microsurgery*, 33, 350-7.
- SANATI-MEHRIZY, P., MASSENBURG, B. B., ROZEHNAL, J. M., INGARGIOLA, M. J., HERNANDEZ ROSA, J. & TAUB, P. J. 2016. Risk Factors Leading to Free Flap Failure: Analysis From the National Surgical Quality Improvement Program Database. *J Craniofac Surg*, 27, 1956-1964.
- SANTIZO, R. A., ANDERSON, S., YE, S., KOENIG, H. M. & PELLIGRINO, D. A. 2000. Effects of estrogen on leukocyte adhesion after transient forebrain ischemia. *Stroke*, 31, 2231-5.
- SCHIERGENS, T. 2018. *Chirurgie* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- SCHMIDT, M. R., SMERUP, M., KONSTANTINOV, I. E., SHIMIZU, M., LI, J., CHEUNG, M., WHITE, P. A., KRISTIANSEN, S. B., SORENSEN, K., DZAVIK, V., REDINGTON, A. N. & KHARBANDA, R. K. 2007. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292, H1883-90.
- SCHMIDT, Y., BANNASCH, H. & EISENHARDT, S. U. 2012. Ischemia-reperfusion injury leads to significant tissue damage in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*, 129, 174e-175e.
- SCHOEMAKER, R. G. & VAN HEIJNINGEN, C. L. 2000. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, H1571-6.
- SHARMA, R., RANDHAWA, P. K., SINGH, N. & JAGGI, A. S. 2015. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. *Eur J Pharmacol*, 768, 58-70.
- SINGH, D. & CHOPRA, K. 2004. Evidence of the role of angiotensin AT(1) receptors in remote renal preconditioning of myocardium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 26, 117-22.
- SIROTKOVIĆ-SKERLEV, M., PLESTINA, S., BILIĆ, I. & KOVAC, Z. 2006. [Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury]. *Lijec Vjesn*, 128, 87-95.
- SISTI, A., D'ANIELLO, C., FORTEZZA, L., TASSINARI, J., CUOMO, R., GRIMALDI, L. & NISI, G. 2016. Propeller Flaps: A Literature Review. *In Vivo*, 30, 351-73.
- SLOTH, A. D., SCHMIDT, M. R., MUNK, K., KHARBANDA, R. K., REDINGTON, A. N., SCHMIDT, M., PEDERSEN, L., SØRENSEN, H. T. & BØTKER, H. E. 2014. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 35, 168-75.
- SOGORSKI, A., HARATI, K., KAPALSCHINSKI, N., DAIGELER, A., HIRSCH, T., LEHNHARDT, M., GOERTZ, O. & KOLBENSCHLAG, J. 2018. [Remote Ischemic Conditioning - Endogenous Tissue Protection and its Possible Applications in Surgery]. *Zentralbl Chir*, 143, 42-49.
- SONG, X., LI, G., VAAGE, J. & VALEN, G. 2003. Effects of sex, gonadectomy, and oestrogen substitution on ischaemic preconditioning and ischaemia-reperfusion injury in mice. *Acta Physiol Scand*, 177, 459-66.
- SPECKMANN, E.-J. 2013. *Physiologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- SQUADRITO, F., ALTAVILLA, D., SQUADRITO, G., CAMPO, G. M., ARLOTTA, M., ARCORACI, V., MINUTOLI, L., SERRANO, M., SAITTA, A. & CAPUTI, A. P. 1997. 17Beta-oestradiol reduces cardiac leukocyte accumulation in myocardial ischaemia reperfusion injury in rat. *Eur J Pharmacol*, 335, 185-92.
- STATISTISCHES-BUNDESAMT. 2022a. *Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland bis 2021* [Online]. [Accessed 19.03.2023].
- STATISTISCHES-BUNDESAMT. 2022b. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht* [Online]. [Accessed 19.03.2023].
- STATISTISCHES-BUNDESAMT. 2022c. *Verbreitung des Rauchens in Deutschland bis 2025* [Online]. [Accessed 19.03.2023].
- SURKAR, S. M., BLAND, M. D., MATTLAGE, A. E., CHEN, L., GIDDAY, J. M., LEE, J. M., HERSHEY, T. & LANG, C. E. 2020. Effects of remote limb ischemic conditioning on muscle strength in healthy young adults: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 15, e0227263.

- TAPURIA, N., KUMAR, Y., HABIB, M. M., ABU AMARA, M., SEIFALIAN, A. M. & DAVIDSON, B. R. 2008. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review. *J Surg Res*, 150, 304-30.
- TOTZECK, M., HENDGEN-COTTA, U. & RASSAF, T. 2015. Concepts of hypoxic NO signaling in remote ischemic preconditioning. *World J Cardiol*, 7, 645-51.
- TURCATO, S., TURNBULL, L., WANG, G. Y., HONBO, N., SIMPSON, P. C., KARLINER, J. S. & BAKER, A. J. 2006. Ischemic preconditioning depends on age and gender. *Basic Res Cardiol*, 101, 235-43.
- ÜSTÜN, G. G., AKSU, A. E., UZUN, H. & BITIK, O. 2017. The systematic review and meta-analysis of free flap safety in the elderly patients. *Microsurgery*, 37, 442-450.
- VAN DEN HEUVEL, M. G., BUURMAN, W. A., BAST, A. & VAN DER HULST, R. R. 2009. Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 62, 721-6.
- WANG, C., CHIARI, P. C., WEIHRAUCH, D., KROLIKOWSKI, J. G., WARLTIER, D. C., KERSTEN, J. R., PRATT, P. F., JR. & PAGEL, P. S. 2006. Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: potential role of endothelial nitric oxide synthase. *Anesth Analg*, 103, 274-80, table of contents.
- WANG, W. Z., ANDERSON, G. L., GUO, S. Z., TSAI, T. M. & MILLER, F. N. 2000. Initiation of microvascular protection by nitric oxide in late preconditioning. *J Reconstr Microsurg*, 16, 621-8.
- WANG, W. Z., BAYNOSA, R. C. & ZAMBONI, W. A. 2011a. Therapeutic interventions against reperfusion injury in skeletal muscle. *J Surg Res*, 171, 175-82.
- WANG, W. Z., BAYNOSA, R. C. & ZAMBONI, W. A. 2011b. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg*, 128, 685e-692e.
- WANG, W. Z., FANG, X. H., STEPHESON, L. L., KHIABANI, K. T. & ZAMBONI, W. A. 2005. Acute microvascular action of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*, 115, 1355-65.
- WANG, Y., MENG, R., SONG, H., LIU, G., HUA, Y., CUI, D., ZHENG, L., FENG, W., LIEBESKIND, D. S., FISHER, M. & JI, X. 2017. Remote Ischemic Conditioning May Improve Outcomes of Patients With Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*, 48, 3064-3072.
- WHITTAKER, P. & PRZYKLENK, K. 2014. From ischemic conditioning to 'hyperconditioning': clinical phenomenon and basic science opportunity. *Dose Response*, 12, 650-63.
- WONG, A. K., JOANNA NGUYEN, T., PERIC, M., SHAHABI, A., VIDAR, E. N., HWANG, B. H., NIKNAM LEILABADI, S., CHAN, L. S. & URATA, M. M. 2015. Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. *Microsurgery*, 35, 6-12.
- WONG, G. T., LU, Y., MEI, B., XIA, Z. & IRWIN, M. G. 2012. Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation. *Life Sci*, 91, 860-5.
- WOOD, J. E., LITTER, J. & WILKINS, R. W. 1955. The mechanism of limb segment reactive hyperemia in man. *Circ Res*, 3, 581-7.
- YOON, C. S., KIM, S. I., KIM, H. & KIM, K. N. 2017. Keystone-Designed Perforator Island Flaps for the Coverage of Traumatic Pretibial Defects in Patients With Comorbidities. *Int J Low Extrem Wounds*, 16, 302-309.
- ZAHIR, T. M., ZAHIR, K. S., SYED, S. A., RESTIFO, R. J. & THOMSON, J. G. 1998. Ischemic preconditioning of musculocutaneous flaps: effects of ischemia cycle length and number of cycles. *Ann Plast Surg*, 40, 430-5.
- ZARBOCK, A., SCHMIDT, C., VAN AKEN, H., WEMPE, C., MARTENS, S., ZAHN, P. K., WOLF, B., GOEBEL, U., SCHWER, C. I., ROSENBERGER, P., HAEBERLE, H., GÖRLICH, D., KELLUM, J. A. & MEERSCH, M. 2015. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Jama*, 313, 2133-41.
- ZHANG, C., SUN, J., ZHU, H., XU, L., JI, T., HE, Y., YANG, W., HU, Y., YANG, X. & ZHANG, Z. 2015. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44, 675-84.
- ZHOU, W., ZENG, D., CHEN, R., LIU, J., YANG, G., LIU, P. & ZHOU, X. 2010. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr Cardiol*, 31, 22-9.

ZHU, S. B., LIU, Y., ZHU, Y., YIN, G. L., WANG, R. P., ZHANG, Y., ZHU, J. & JIANG, W. 2013. Remote preconditioning, perconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardioprotective properties in rat models. *Clinics (Sao Paulo)*, 68, 263-8.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie der BG Unfallklinik Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jonas Kolbenschlag und der Supervision von Dr. med. Ruth Schäfer und Louisa Thiel durchgeführt.

In die Messmethodik wurde ich von Konrad Mayer, einem weiteren Medizinstudenten und Doktoranden der Abteilung, eingearbeitet. Die Rekrutierung und sämtliche Messungen der Probanden erfolgten eigenständig durch mich. Die Dokumentation und tabellarische Aufarbeitung wurden eigenständig und ausschließlich von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich. Zuvor hatte eine Beratung durch Anne-Kristin Münch (Mitarbeiterin des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen) stattgefunden. Alle Abbildungen in der vorliegenden Arbeit wurden von mir erstellt und gezeichnet.

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

Tübingen, den 15.10.2023

Jessica Vollmer

8. Anhang

8.1 Rundmail zur Beschreibung der Studie an Studenten der Universität Tübingen

```
*****
* Dies ist eine von der Universitaetsleitung genehmigte Rundmail. *
*****
Sehr geehrte Studieninteressierte,

ich suche im Rahmen meiner Doktorarbeit Proband*innen für meine
klinische Studie
und würde mich sehr über Ihre Teilnahme freuen.

Wir, die HPRV-Chirurgie der BG Klinik Tübingen, führen eine Studie zum
"Remote Ischemic Conditioning" (RIC) durch.
Aus früheren Studien wissen wir, dass das RIC-Verfahren
die Überlebensrate von Lappenplastiken erhöht.
Ziel ist es, diesen Effekt genauer zu verstehen, um ein Protokoll zu
entwickeln,
das allgemein in Kliniken eingesetzt werden kann.

Die Messungen der Studie erfolgen alle nicht invasiv.
Den Probanden werden zwei Sensoren (eine an der Hand und eine am
Oberschenkel),
sowie eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt.

Die Studie findet in den HPRV-Räumlichkeiten der BG Klinik Tübingen
statt
und Sie werden für die einmalige Teilnahme von 1h mit 15 Euro entlohnt.

Voraussetzungen:
-Alter zwischen 18 und 40 Jahre
-körperlich gesund, keine Einnahme von Medikamenten (Anti-Babypille
erlaubt)
-BMI zwischen 17 und 35 kg/m^2
-keine vorliegende Schwangerschaft
-keine Infektionen oder Läsionen an Händen und Oberschenkel
-keine Allergie zu Klebefolie

Die personenbezogenen Angaben dabei werden anonymisiert bzw.
pseudonymisiert,
nur zu diesem Forschungszweck verwendet und nicht an Dritte
weitergegeben.
Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme wird ausdrücklich hingewiesen.

Bei Interesse oder Fragen können Sie sich gerne bei mir melden.

Jessica Vollmer

Projektverantwortliche:
Louisa Thiel und Dr.med. Ruth Schäfer
BG-Unfallklinik
HPRV-Chirurgie
Schnarrenbergstraße 95
72076 Tübingen
E-Mail: LThiel@bgu-tuebingen.de
Telefon: 070716063092
```

8.2 Einwilligungserklärung



Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und datenschutzrechtliche Einwilligung

Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie an der Eberhard Karls Universität Tübingen

Titel: Auswirkungen des Geschlechts auf das Ausmaß des RIC-Effektes

Direktor der Klinik für HPRV
Univ.-Prof. Dr. med. A. Daigeler

Ansprechpartner: Louisa Thiel
Telefon: 07071 806-3092

Studienleiterin: Louisa Thiel

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Hiermit bestätige ich,

1. dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde. Ich bin über die Notwendigkeit eines Schwangerschaftstest vor Studienbeginn aufgeklärt worden.

2. dass ich darüber informiert wurde, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann.

Name in Blockschrift

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Ort, Datum

Name in Blockschrift

Unterschrift des Studienteilnehmenden

Ort, Datum

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin. Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht. Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann. Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann. Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden. Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde. Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der Information zum Datenschutz beschriebenen Form zu.

Unterschrift des Studienteilnehmenden

8.3 Anamnesebogen



**Klinik für Hand-, Plastische,
Rekonstruktive und
Verbrennungschirurgie an der
Eberhard Karls Universität Tübingen**

Direktor der Klinik für HPRV
Univ.-Prof. Dr. med. A. Daigeler

Ansprechpartner: L. Thiel
Telefon: 07071 608-3082

ANAMNESEBOGEN

Probandennummer: _____

Alter: _____

Geschlecht: _____

Eigenanamnese

Vorerkrankungen:

Medikamente

Wirkstoff

Dosis

x – x – x

Vegetative Anamnese

Körpergröße:

cm

EZ: normal | adipös | kachektisch

Gewicht:

kg

Körperliche Aktivität:

BMI:

kg/m²

Gynäkologische Anamnese

Verhütung: seit _____

Menarche/Menopause:

Schwangerschaften/Geburten:

Hormonpräparate (s. Medikamente): ja | nein

Genuss- & Suchtmittel

Nikotin:

Wenn ja, Pack-years:

Alkohol:

Weitere Drogen:

Koffein:

BG Klinik Tübingen
Schnarrenbergstr. 95
72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 606-0
Fax: +49 7071 606-1902
www.klini.bertinneo.de

VR Bank Tübingen eG
BIC: GENODE33STW
IBAN: DE65 6406 1854 0603 5690 05

USt-IdNr. DE 143299432
IK-Nr. 260840131

Träger:
BG Kliniken Ludwigshafen und Tübingen gGmbH
Registergericht – Amtsgericht Ludwigshafen am Rhein
HRB 64627, Sitz: Ludwigshafen am Rhein
Geschäftsführer: Reinhard Nieper, Fabian Ritter,
Susanne Rieffenkath, Marcus Haddes

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich nun bei allen bedanken, die mich auf dem Weg der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich möchte mich zum einen bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jonas Kolbenschlag für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit bedanken und bei meinen Betreuerinnen Dr. med. Ruth Schäfer und Louisa Thiel.

Außerdem möchte ich allen Probanden für ihre Studienteilnahme danken, denn ohne ihre Bereitschaft hätte diese Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Selina Galefski, die mir bei allen Fragen zur Seite stand und mich während des gesamten Zeitraums der Anfertigung unterstützt hat. Ohne ihre große Hilfe wäre die Arbeit nicht in diesem Maße zur Vollendung gekommen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Antonii Vutchev und Sarah Matt bedanken, die mich während dieser Zeit bestärkt und mich auf meinem Weg begleitet haben.

Und natürlich möchte ich zuletzt auch noch meiner Familie danken, die immer für mich da war und mich mein ganzes Studium über unterstützt hat.