

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg

# **Effekte der Ischämischen Fernpräkonditionierung auf die Lungenfunktion bei gesunden Probanden**

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von:  
aus

Elena Jovanovska  
Skopje

Magdeburg, 07. April 2020

*Widmung: Für meine Eltern*

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Dokumentationsblatt</b> .....	<b>III</b>
<b>Schlüsselwörter</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Ischämische Präkonditionierung (IP) .....	1
1.2 Ischämische (Fern-) Präkonditionierung (RIP) .....	2
1.3 Physiologische Studien zur RIP .....	2
1.4 Klinische Daten zur RIP .....	3
1.4.1 Spezifische Probleme der klinischen Studien .....	4
1.5 Ziele und Hypothesen der Dissertation .....	5
<b>2 Probanden und Methoden</b> .....	<b>6</b>
2.1 Studiendesign.....	6
2.2 Ethische Aspekte.....	6
2.3 Auswahl der Probanden .....	6
2.3.1 Einschlusskriterien.....	6
2.3.2 Ausschlusskriterien .....	7
2.4 Studienprotokoll.....	7
2.5 Zielkriterien der Untersuchung .....	8
2.6 Messverfahren und Datenerfassung .....	8
2.6.1 Lungenfunktionsprüfung .....	8
2.6.2 Blutgasanalyse (BGA).....	12
2.7 Studienablauf .....	12
2.7.1 Interventionsgruppe (RIP).....	12
2.7.2 Kontrollgruppe .....	13
2.8 Statistische Berechnungen.....	13
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1 Probandendaten.....	15
3.2 Lungenfunktionsprüfung .....	16
3.3 Blutgasanalyse (BGA) .....	18
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>21</b>
4.1 Pathophysiologie der RIP .....	21

---

4.1.1	Ischämie-Reperfusionsschaden.....	21
4.1.2	Mechanismen der Wirkung .....	22
4.1.3	Frühe und späte Effekte von RIP .....	26
4.2	Klinische und physiologische Daten zur RIP .....	26
4.3	Ergebnisse .....	30
4.3.1	Limitationen .....	34
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnisse .....</b>	<b>46</b>
7.1	Tabellenverzeichnis.....	46
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	46
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>49</b>
<b>10</b>	<b>Beruflicher Werdegang .....</b>	<b>50</b>

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Daten

Elena Jovanovska:

Effekte der Ischämischen Fernpräkonditionierung auf die Lungenfunktion bei gesunden Probanden (2020)

### Zusammenfassung

Die ischämische Fernpräkonditionierung (RIP) stellt ein potenciales und preisgünstiges Konzept zur Organprotektion dar. Durch Anwendung wiederholter simultaner Ischämien an einer Extremität kann das Zielorgan geschützt werden. Die bisherige Studienlage zu diesem Thema erfasst hauptsächlich das kardiovaskuläre System. Die Lunge lag wenig im Fokus dieser Untersuchungen. Hierbei wurde die Allgemeinanästhesie als ein möglicher Störfaktor betrachtet. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkung der RIP auf die Lungenfunktion bei gesunden spontan-atmenden Probanden. In einer kontrollierten Untersuchung wurden 28 Probanden untersucht, aufgeteilt in eine RIP- und eine Kontrollgruppe. Die RIP-Gruppe erhielt 4 x 5 min RIP-Zyklen an einer unteren Extremität. Es ergaben sich jeweils 20-minütige Ischämie- und Reperusionszeiten. Die Messung der Lungenfunktionsparameter erfolgte via Spirometrie und Ganzkörper-Bodylethysmographie. Die Blutgase wurden über eine kapilläre BGA erfasst. All dies fand zu drei Zeitpunkten statt – T1 = Kontrollzustand, T2 = Zeit 60 min nach RIP und T3 = Zeit 24 h nach RIP. Die Kontrollgruppe erhielt keine RIP-Prozedur Die Schlussfolgerung war, dass RIP einen frühen Effekt auf die Oxygenierung hat, als Folge der kurzfristigen Verstärkung der  $V_A/Q$ -Inhomogenität. Es wurden keine frühen und späte Effekte der RIP auf die Lungenfunktion nachgewiesen.

---

## Schlüsselwörter

Ischämische Präkonditionierung

Ischämische Fernpräkonditionierung

Lungenfunktion

Ventilation

Pulmonale Diffusion

Pulmonale Perfusion

Pulmonales kapilläres Blutvolumen

Membranöse Komponente der Diffusion

Oxygenierung

$V_A/Q$ -Ungleichgewicht

**Abkürzungsverzeichnis**

1/DLCO	Totaler Diffusionswiderstand für CO
1/DLNO	Totaler Diffusionswiderstand für NO
1/DmCO	Membranöse Diffusionswiderstand für CO
1/DmNO	Membranöse Diffusionswiderstand für NO
1/Vc	Diffusionswiderstand innerhalb der Erythrozyten
5-AMP	Adenosinmonophosphat (Signaltransduktionsweg)
ACOS	Asthma-COPD Overlap Syndrom
ANOVA	Analysis of Variance
AMV	Atemminutenvolumen
ATP	Adenosintri-phosphat
AZV	Atemzugvolumen
BL	Basic Level
BMI	Bodymass Index
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
COX <sub>2</sub>	Cyclooxygenase 2
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
Dm	Membranfaktor der Diffusion
EF	Ejektionsfraktion
ELV	Ein-Lungen-Ventilation
EPR	Electron Paramagnetic Resonance
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoff-Konzentration
FRC	Funktionale Residualkapazität
G-Protein	Guanosintri-phosphat-bindendes Protein
G-Rezeptoren	Guanosintri-phosphat-bindendes Rezeptoren
H <sub>0</sub>	Null-Hypothese

---

Hb	Hämoglobin
HPV	Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HSP	Heat Shock Protein
HVR	Hypoxic Ventilatory Responce
HZV	Herzzeitvolumen
I/R	Ischämie/Reperfusion
IC	Inspiratorische Kapazität
iNOS	Isoform der Stickstoffmonoxid-Synthase
IP	Ischämische Präkonditionierung
IP3	Inositoltriphosphat
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
K-ATP	Kalium-abhängige Adenosintriphosphat-Kanäle
LLN	Low Limit of Normal
MAP-PKC	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEF	(Mid-) Expiratory Flow
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
mPTP	Mitochondrial Permeability Transition Pore
n	Anzahl
NADH	Nikotinamiddinukleotid
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OSAS	Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PASP	Pulmonal-arterieller-systolischer Druck
pCO <sub>2</sub>	Partieller Druck des Kohlendioxid
PDE	Phosphodiesterase
PEF	Peak Expiratory Flow
PIF	Peak Inspiratory Flow
PKC	Proteinkinase
pO <sub>2</sub>	Partieller Druck des Sauerstoffs
PPCI	Primäre Perkutane Koronare Intervention

---

RAW <sub>tot</sub>	Atemwegswiderstand
RIP	Entfernte (Remote) ischämische Präkonditionierung
ROS	Reaktive Sauerstoffradikale
R <sub>rc</sub>	eng. Diffusionswiderstand für CO (rc = Red Blood Cells)
R <sub>tot</sub>	eng. Totaler Diffusionswiderstand für CO
RV	Residualvolumen
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
-SH	Thiol-Gruppe
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TLC	Totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
VA/Q	Ventilations-Perfusions Verhältnis
V <sub>c</sub>	Pulmonales kapilläres Blutvolumen
V <sub>E</sub> /V <sub>CO2</sub>	Atemeffizienz
θ <sub>CO</sub>	Spezifische Konstante der Leitfähigkeit des Blutes für CO
θ <sub>NO</sub>	Spezifische Konstante der Leitfähigkeit des Blutes für NO

## 1 Einführung

Eines der wichtigsten Ziele der modernen Anästhesie ist die Patientensicherheit. Dies beinhaltet eine sorgfältige Vorbereitung und Durchführung der Narkose und möglichst eine weitgehende Senkung der anästhesiologischen Risiken. In der klinischen Praxis sind diesem Konzept Grenzen gesetzt, besonders bei komplexen Operationen und multimorbiden Patienten.

Aus diesem Grund wurden neue therapeutische Ansätze zu protektiven Wirkungen an vitalen Organen, wie Gehirn, Herz, Niere, Leber, Darm und Lunge untersucht. Zu diesen protektiven Strategien zählen die sogenannte ischämische Präkonditionierung (IP) und die ischämische Fernpräkonditionierung (RIP).

Die bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema erfassen hauptsächlich das kardiovaskuläre System [1, 2, 3], das Gehirn, die Niere, die Leber und den Darm [4].

Bemerkenswert ist, dass die Lunge deutlich weniger im Fokus von Studien lag. Allerdings konnte in neueren experimentellen [5] und klinischen Untersuchungen [6, 7] gezeigt werden, dass die RIP wahrscheinlich einen Effekt auf das Beatmungssystem hat.

### 1.1 Ischämische Präkonditionierung (IP)

Die Präkonditionierung umfasst einen Prozess, der aus einem Stimulus getriggert wird und dem Organismus durch Adaptionsmechanismen ermöglicht, weitere potenziell deletäre ischämische Ereignisse besser zu tolerieren. In diesem Sinne kommt es zum Erwerb von Abwehrmechanismen, so dass der Organismus eine gewisse Toleranz gegenüber den nachteiligen Effekten einer Ischämie entwickeln kann.

Dieser Stimulus kann vielfältig sein und umfasst z.B. kurzzeitige wiederholte Ischämien [1], pharmakologische oder Anästhetika-induzierte Präkonditionierung [8, 9], oder durch Hyperthermie getriggert [10, 11]

Traditionell unterscheidet man eine Einteilung in:

- Ischämische *Präkonditionierung* [1]
- Ischämische *Perkonditionierung* [12]
- Ischämische *Postkonditionierung* [13, 14]

Das Phänomen der Ischämischen Präkonditionierung wurde zuerst von Murry und Reimer im Jahr 1986 beschrieben [1]. Im tierexperimentellen Modell an Hunden konnten sie erfolgreich nachweisen, dass wiederholte kurze ischämische Episoden am Herzen protektive kardiale Effekte aufweisen. Die Durchführung von vier Episoden von jeweils 5-minütigen ischämischen Phasen (Okklusion des Ramus interventricularis anterior) führte zu einer bedeutsamen Reduktion des Infarktareals der untersuchten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe.

## **1.2 Ischämische (Fern-) Präkonditionierung (RIP)**

Eine besondere Art der Präkonditionierung ist die sogenannte ischämische (Fern-) Präkonditionierung (remote ischemic preconditioning, RIP). Hierbei können wiederholte kurze Ischämien an einem entfernten Organ (Niere, Darm, Leber) oder einer Extremität einen protektiven Effekt auf das Zielorgan bewirken [2].

Diese innovative und preisgünstige Methode birgt ein großes Potential bezüglich des Schutzes von multiplen Organen und Gewebe von ischämischen Ereignissen, insbesondere in der Reperfusionphase [13]

## **1.3 Physiologische Studien zur RIP**

Neben den klinischen Studien zur Organprotektion stellt die Fern-Präkonditionierung eine attraktive Option aus sportwissenschaftlicher Sicht dar. Das bloße Aufpumpen und Aufblasen einer Cuffdruck-Manschette an einer Extremität bewirken eine Verbesserung der Leistung bei den Probanden [15] in folgenden Sportarten:

- Schwimmen [16, 17]
- Leichtathletik [18]
- Radsport [19]

Jedoch sind die Ergebnisse in diesen Bereichen uneinheitlich und bedürfen weitere Untersuchungen. Die Anwendung der RIP bei unregelmäßigen Sportaktivitäten wie Hobby-Fußball [20] und bei allgemeinen Sportaktivitäten wie Speed Skating [21] zeigte keine Leistungssteigerung.

## 1.4 Klinische Daten zur RIP

Das bisher am meisten untersuchte Gebiet hierbei ist das Herz-Kreislauf-System. Klinische Daten zur ischämischen (Fern-) Präkonditionierung sind größtenteils in Bereich der Kardiochirurgie zu finden. Jedoch weisen diese Daten hinsichtlich der positiven [22, 23, 24] bzw. der ausbleibenden Auswirkung [25, 26, 27] der RIP auf die myokardiale Funktion inkonsequente Ergebnisse auf.

Zwei große, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien (RIP-Heart und ERRICA) [28, 29] konnten keine Vorteile der RIP und keine Verbesserung des postoperativen Outcomes bei herzchirurgischen Patienten demonstrieren.

Die RIP-Heart Studie untersuchte 1403 Patienten an vierzehn Universitätskliniken in Deutschland. Sie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIP- und der Kontrollgruppe bezüglich der untersuchten primären und sekundären Endpunkte. Als primäre Endpunkte wurden hier die Mortalität, das Auftreten eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls und akuten Nierenversagens angegeben. Die sekundären Endpunkte erfassten die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Beatmungsdauer, neuaufgetretenes Vorhofflimmern, der Verlauf des Troponins und des Kreatinins, sowie die Inzidenz des postoperativen Delirs [28].

In der ERRICA-Studie wurden insgesamt 1612 Patienten eingeschlossen und randomisiert in RIP- und Kontrollgruppe verteilt. Sie fand an dreißig herzchirurgischen Zentren in England statt. Diese Studie untersuchte dieselben primären und sekundären Endpunkte wie die RIP-Heart Studie, allerdings 12 Monate nach Randomisierung. Sie zeigte ebenso keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Zielpunkten zwischen den beiden Gruppen und keine Verbesserung des postoperativen Outcomes nach der RIP [29].

Eine jüngst veröffentlichte, prospektive, multizentrische, kontrollierte, single-blind Studie (CONDI-2/ERIC-PPCI) aus dem Jahr 2019 untersuchte als primäre Endpunkte die kardiale Mortalität und die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Myokardinfarkt, die einer pri-

mären perkutanen Koronarintervention (PPCI) unterzogen wurden. Die sekundären Endpunkte beinhalteten die indirekte Beurteilung der Größe der Infarktzone anhand der Messung der kardialen Biomarker. Es wurden insgesamt 5041 Patienten, an mehreren europäischen Herzzentren in einem Zeitraum von 2013 bis 2018 untersucht. Trotz der großen Erwartung war die statistische Auswertung dieser Ergebnisse ebenfalls enttäuschend. Die Schlussfolgerung war, dass RIP keine Vorteile in Bezug auf die untersuchten Endpunkte bringt [30].

#### **1.4.1 Spezifische Probleme der klinischen Studien**

Insgesamt waren die klinischen Untersuchungen häufig mit erheblichen Problemen verbunden, was teilweise den fehlenden Nachweis einer Wirkung erklären kann. Zu den Faktoren, die wahrscheinlich eine einschränkende Wirkung auf die IP oder RIP haben zählen:

- Alter der Patienten / Probanden
- Medikamenteneinnahme
- Begleiterkrankungen
- Verwendete Anästhetika während des operativen Eingriffs
- Art und das Ausmaß des operativen Eingriffs
- Dauer der chirurgischen Manipulation
- Invasive Beatmung, insbesondere Ein-Lungen-Ventilation (ELV)
- Lagerung des Patienten während des operativen Eingriffs
- Invasive Volumentherapie

Bislang liegen nur wenige Studien vor, bei denen RIP ohne Allgemeinanästhesie und Operation angewendet wurde. Insbesondere sind die frühen und prolongierten Effekte von RIP auf die Lungenfunktion und den pulmonalen Gasaustausch bisher nicht untersucht worden. Mit einer solchen Studie könnten neue Erkenntnisse gewonnen werden, die auch in klinischen Situationen eine Bedeutung haben.

## 1.5 Ziele und Hypothesen der Dissertation

In der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen einer prospektiven klinischen Untersuchung die frühen und die späten Effekte der RIP auf die Lungenfunktion an gesunden, spontanatmenden, nichtrauchenden Probanden, die keine Intervention erfahren haben, untersucht.

Dabei werden die folgenden Null-Hypothesen ( $H_0$ ) geprüft:

1. RIP hat keine Auswirkung auf die Lungenfunktionsparameter, die Lungendiffusionskapazität und die Teilkomponenten der Diffusion.
2. RIP hat nach 60 min oder 24 h keinen Einfluss auf den pulmonalen Gasaustausch.

## **2 Probanden und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektiv randomisierte klinische Untersuchung an gesunden, nichtrauchenden, nicht-anästhesierten und nicht-chirurgischen freiwilligen Probanden geplant und durchgeführt.

### **2.2 Ethische Aspekte**

Zu der klinischen Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke-Universität Magdeburg vor (Aktennummer: 137/12). Die datenschutzrechtlichen Aspekte wurden nach EU-Datenschutzgrundverordnung [31] berücksichtigt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen durchgeführt. Die Probanden wurden am Tag der Untersuchung ausführlich sowohl mündlich als auch schriftlich über den Zweck der Studie und deren Ablauf aufgeklärt. Des Weiteren erhielt jeder Studienteilnehmer einen Aufklärungsbogen mit der genauen Beschreibung des Ablaufs, der möglichen Nebenwirkungen, der vorgesehenen Maßnahmen nach Abschluss der Studie sowie anderer relevanter Aspekte. Für alle Probanden bestand jederzeit die Möglichkeit, ohne Angaben von Gründen aus der Studie auszuschneiden, ohne dass ihnen daraus persönliche Nachteile erwachsen würden. Die Einwilligungserklärung wurde im Aufklärungsbogen dokumentiert und konnte jederzeit widerrufen werden. Die Planung und die Durchführung der Studie entsprach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki [32].

### **2.3 Auswahl der Probanden**

Insgesamt nahmen achtundzwanzig gesunde weibliche und männliche Probanden an der Untersuchung teil. Sie wurden zwei Studiengruppen, einer Interventions- (RIP)-Gruppe (n = 13) und einer Kontrollgruppe (n = 15) zugeordnet.

#### **2.3.1 Einschlusskriterien**

In die Untersuchung wurden ausschließlich Probanden aufgenommen, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

- gesunde Probanden
- Alter > 18 Jahre
- schriftliche Einverständniserklärung der anonymisierten Datenerhebung und -bearbeitung

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Die Probanden, auf die mindestens eines der unten erwähnten Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- manifeste Hyperkapnie
- Asthma, COPD, OSAS und hyperreagible Atemwege
- Overlap Syndrom (ACOS) – eine Mischform der beiden Krankheitsbilder: Asthma und COPD
- Rauchen und/oder Drogenkonsum
- Akute infektiöse Erkrankung in den letzten 14 Tagen
- Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz (EF < 50 %)
- Medikamenteneinnahme: Xantine, Ca<sup>++</sup>-Antagonisten, PDE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, immunmodulatorische Medikamente und orale Kontrazeptiva
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Adipositas (BMI > 30)
- Diabetes mellitus Typ I und II
- Schwangerschaft
- Teilnahme an anderen klinischen Studien

### **2.4 Studienprotokoll**

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der frühen und späten Effekte der RIP auf die Lungenfunktion bei gesunden, spontan-atmenden Probanden (siehe Studienablauf).

## 2.5 Zielkriterien der Untersuchung

Zur Beantwortung der obengenannten Fragestellungen wurden die aufgezählten Zielkriterien berücksichtigt:

- Spirometrie
- Bodyplethysmographie
- Kapilläre Blutgasanalyse
- Diffusionskapazität: DLCO, DLNO
- pulmonales kapilläres Blutvolumen ( $V_c$ )
- Membrankomponente der Diffusion ( $D_m$ )

## 2.6 Messverfahren und Datenerfassung

Im Folgenden werden die verwendeten Messverfahren – Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse (BGA) – beschrieben. Dazu werden die zugehörigen Datenerfassungen erläutert.

### 2.6.1 Lungenfunktionsprüfung

Mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik kann man Aussagen über die quantitativen Störungen der Ventilation, Diffusion und Perfusion treffen. Die Prüfung der Lungenfunktion in der vorliegenden Studie erfolgte standardisiert via Spirometrie, Flow-Volume-Schleife und Ganzkörper-Plethysmographie (MasterScreenPro®, Fa. Viasys, Deutschland). Es wurden sowohl die statischen und dynamischen Lungenvolumina als auch die Lungenkapazitäten bestimmt.

Die statischen Lungenvolumina beinhalten die folgenden Messparameter (Abbildung 1):

- **AZV** (Atemzugvolumen): das Volumen, das pro Atemzug ein- und ausgeatmet werden kann;
- **IRV** (inspiratorisches Reservevolumen): das Volumen, das nach einer normalen Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann;
- **ERV** (expiratorisches Reservevolumen): das Volumen, das nach einer normalen Expiration noch ausgeatmet werden kann;

- **RV** (Residualvolumen): das Volumen, das nach einer maximalen Expiration in der Lunge verbleibt und nicht ausgeatmet werden kann;
- **IC** (Inspiratorische Kapazität): das Volumen, das nach einer normalen Ventilation noch maximal eingeatmet werden kann. Es berechnet sich aus der Summe von AZV und IRV:  $IC = AZV + IRV$ ;
- **FRC** (funktionale residuale Kapazität): das Volumen, das sich nach einer ruhigen Ausatmung noch in der Lunge befindet. Es setzt sich aus der Summe des RV und ERV zusammen.  $FRC = RV + ERV$ . Die FRC hat eine Pufferfunktion – verhindert größere Schwankungen des  $pO_2$ ;
- **VC** (Vitalkapazität): das Volumen, das maximal ein- und ausgeatmet werden kann. Die VC ergibt sich aus der Summe von AZV, IRV und ERV.  $VC = AZV + IRV + ERV$ ;
- **TLC** (totale Lungkapazität): die Luftmenge, die nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist.  $TLC = VC + RV$ ;

Die dynamischen Lungenfunktionsvariablen sind zeitabhängige Größen. Deren Messung erfolgte mittels Ganzkörper-Plethysmographie. Die Atemflusswerte wurden in dem Fluss-Volumen-Diagramm dargestellt:

- **FEV1** (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde): das Volumen, das nach einer maximalen Inspiration in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann;
- **FEV1%/VC** 1-Sekunden Kapazität, als prozentualer Anteil zur VC, auch als Tiffeneau-Index bekannt;
- **PEF** (peak expiratory flow – expiratorischer Spitzenfluss): beschreibt die maximale Atemstromgeschwindigkeit während einer forcierten Ausatmung;
- **PIF** (peak inspiratory Flow – inspiratorischer Spitzenfluss): repräsentiert die maximale Atemstromgeschwindigkeit während einer forcierten Einatmung;
- **MEF<sub>75</sub>**, **MEF<sub>50</sub>**, **MEF<sub>25</sub>** (mid-expiratory flow – mittlerer expiratorischer Fluss): ist die mittlere Luftstromgeschwindigkeit zu

dem Zeitpunkt, bei dem 75-, 50- und 25 % der Luft in der Lunge verblieben sind [Abbildung 2].

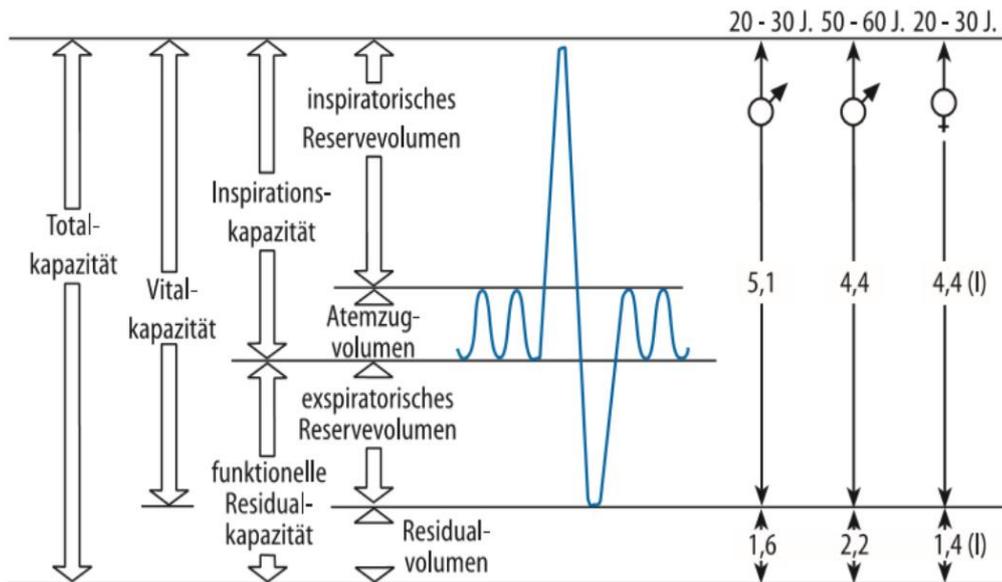


Abbildung 1: Schematische Darstellung der statischen Ventilationsparameter. Modifikation nach Schmidt 2001 [33].

### Fluss-Volumen-Kurve

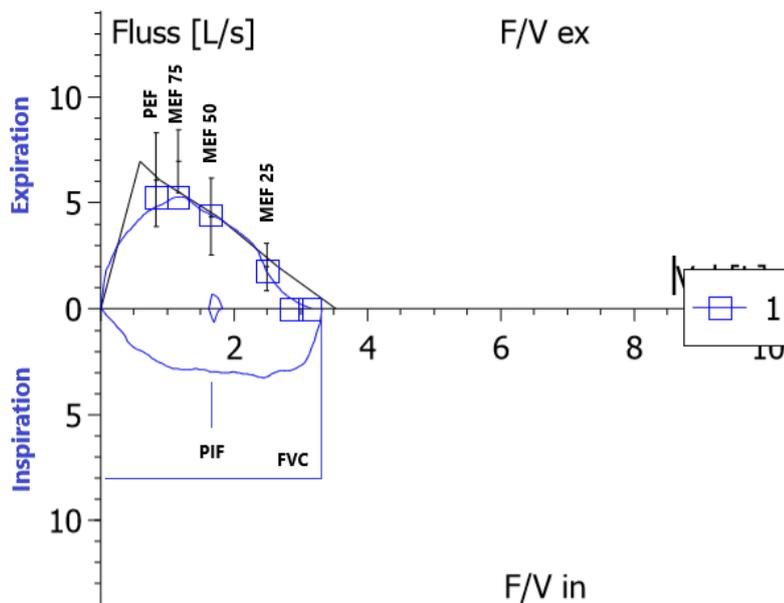
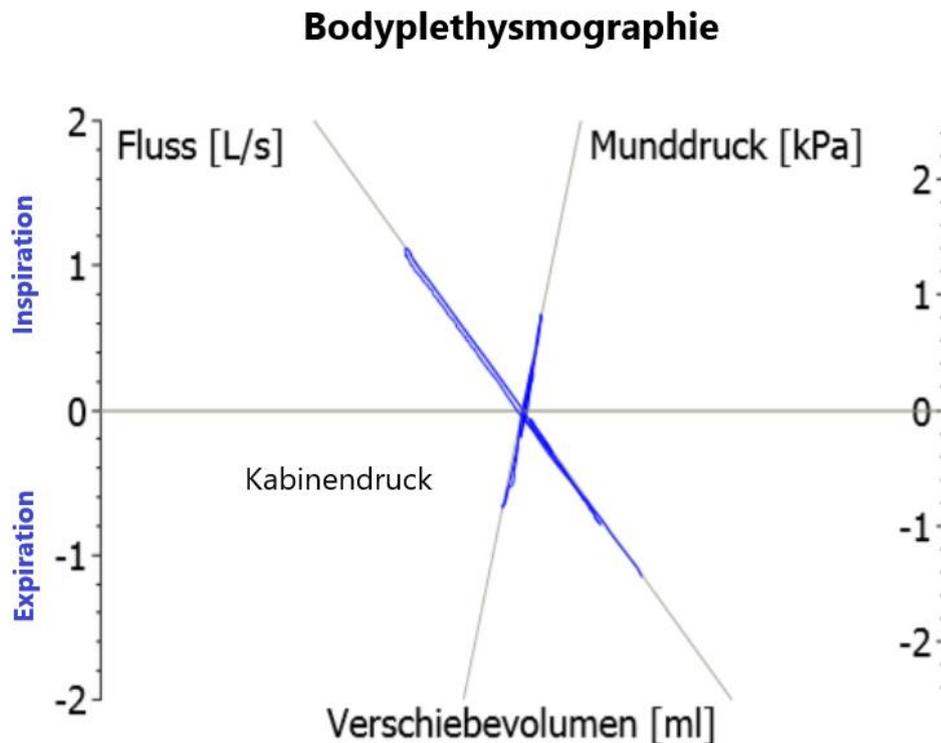


Abbildung 2: Normale Fluss-Volumen-Kurve erhoben aus den eigenen Messungen.

Der Atemwegwiderstand wurde mittels Bodyplethysmographie ermittelt. Die Druckveränderungen während der Ein- und Ausatmung in der Kammer werden am Mundstück registriert. Das Verschiebevolumen, das dadurch entsteht, wird als Resistance-Schleife angezeigt. Eine normale Resistance-Schleife zeigt einen hohen Fluss und eine steile Neigung [Abbildung 3].



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der bodyplethysmographisch erhobenen Ventilationsparameter (eigene Darstellung der Verschluss-Druck-Kurve).

Die Diffusionskapazität wurde per Diffusionsmessung über die Testgase CO und NO bestimmt. In der Routinepraxis wird meistens die Diffusionskapazität von CO gemessen. Dies erfolgt in der vorliegenden Arbeit via Single-Breath-Methode. Die Teilkomponenten der Diffusion – das kapilläre Blutvolumen ( $V_c$ ) und der Membranfaktor ( $D_m$ ) – werden in der Routinepraxis indirekt mit Hilfe der Messung der Diffusion von NO (Viasys MS PFT Pro®) berechnet [34].

## **2.6.2 Blutgasanalyse (BGA)**

Die kapilläre Blutentnahme erfolgte am hyperämisierten Ohrläppchen. Dazu wurde Finalgon-Salbe aufgetragen und einmassiert (Finalgon®-Salbe, Boehringer Ingelheim, RCV GmbH & Co KG, Wien, Austria) bei einer Einwirkungszeit von ca. 15 min. Die kapillare Blutgasanalyse ist eine weniger invasive Methode und entspricht bei korrekter Durchführung der arteriellen Blutgasanalyse [35, 36].

## **2.7 Studienablauf**

### **2.7.1 Interventionsgruppe (RIP)**

Die Untersuchung fand in der Lungenfunktionsabteilung der Universitätsklinik für Pulmologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg statt. Vor Beginn der Untersuchung wurde von jedem Teilnehmer eine Anamnese erhoben.

Hämodynamische Messwerte (Blutdruck und Herzfrequenz) wurden präinterventionell erhoben. Von jedem Probanden wurde zum Zeitpunkt 1 (T1) eine BGA vom hyperämisierten Ohrläppchen entnommen und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt.

Danach wurde eine Blutdruckmanschette am Oberschenkel auf 20 mmHg oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgepumpt und so der Blutfluss am Bein für fünf Minuten unterbrochen. Anschließend wurde der Blutfluss für fünf Minuten durch Ablassen der Manschette wieder freigegeben. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt. Die Entnahme der kapillären BGA und die Lungenfunktionsanalyse erfolgten 60 min (T2) und 24 h (T3) nach RIP. Zwischen den beiden Zeiten T1 und T2 verblieben die Studienteilnehmer in Rückenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper und verzichteten auf Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme. Zwischen T2 und T3 wurden sie nach Hause entlassen und gebeten, leichte kohlenhydratarme Mahlzeiten und keine kohlenstoffhaltigen oder alkoholischen Getränke zu sich zu nehmen. Das Ziel dieses Diätregimes war, potenzielle Störfaktoren zu reduzieren, um die Lungenfunktion gut beurteilen zu können.

### 2.7.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde analog des Protokolls der Interventionsgruppe untersucht, jedoch ohne RIP-Prozedur. Die Blutdruckmanschette wurde nur angelegt und im Gegensatz zur Interventionsgruppe nicht aufgeblasen, um eine einfache Verblindung der Kontrollgruppe zu erzielen.

Die Studienteilnehmer beider Gruppen erhielten keinen individuellen Nutzen aus der Studie, wie etwa eine Vergütung o. ä. Über das Ergebnis der Untersuchung wurden sie auf Wunsch schriftlich informiert.

### 2.8 Statistische Berechnungen

Zur Aufbereitung und als Vorbereitung der Statistik wurden die Befunde der Lungenfunktionsprüfung in Microsoft Excel übertragen.

Die statistische Analyse der erhobenen Parameter innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen erfolgte via SPSS (Statistical Package for the Social Science) (SPSS, v. 24, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) und die graphische Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe des Programms für wissenschaftliche Grafiken und Datenanalyse SigmaPlot® v. 13 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

Die Bestimmung des Stichprobenumfangs wurde biometrisch auf Basis bisheriger Studien, die sich mit ähnlichen Rahmenbedingungen und ähnlicher Methodik befassten, berechnet. Eine Poweranalyse mit zweiseitigem Design und einem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % ( $\alpha = 0,05$ ) und Power von 80 % ( $\beta = 0,20$ ) wurde hier verwendet, um die Mindestzahl der Stichprobe zu berechnen. Danach waren mindestens 10 Studienteilnehmer notwendig, um einen Unterschied von 10 % in den Variablen der Spirometrie und dem Gasaustausch vor und nach der RIP zu ermitteln.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Saphiro-Wilk-Test. Die hämodynamischen Daten, die BGA-Daten, die Variablen der Spirometrie und der Diffusion wurden gleichzeitig als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt. Die Analyse der normalverteilten Daten erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) und die Signifikanzkorrektur erfolgte nach post-hoc Bonferroni-Methode. Die nicht normalverteilten Daten wurden logarithmisch umgewandelt, um eine

Homogenität der Varianz zu erhalten. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen erfolgte mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA). Die Post-hoc multiplen Tests wurden nochmal mit Hilfe der Bonferroni-Prozedur ausgeführt. Die erhobenen Daten wurden graphisch in Form von Box-Whisker-Plots dargestellt. Unterschiede der Daten wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probandendaten

Das untersuchte Gesamtkollektiv charakterisierte sich durch eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter – 14 Männer und 14 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen und untersucht. Die biometrischen Variablen zeigten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1: Biometrische Daten). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

**Tabelle 1: Biometrische Daten**

<b>Merkmale</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>RIP-Gruppe</b>
Geschlecht (m/w)	8/7	6/7
Alter (Jahren)	29 ± 11	28 ± 4
Größe (cm)	174,1 ± 8,4	173,8 ± 9
Gewicht (kg)	77,2 ± 10,6	75,8 ± 9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 3	25,3 ± 4

Die hämodynamischen Variablen unterschieden sich innerhalb der Gruppe und zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 2: Hämodynamische Variable). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt.

**Tabelle 2: Hämodynamische Variable**

<b>Hämodynamische Variable</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>
Systolischer Blutdruck (mmHg) (K)	134 ± 7	130 ± 5	132 ± 10
Systolischer Blutdruck (mmHg) (RIP)	135 ± 6	128 ± 6	130 ± 7
Diastolischer Blutdruck (mmHg) (K)	88 ± 3	84 ± 6	87 ± 9
Diastolischer Blutdruck (mmHg) (RIP)	89 ± 4	82 ± 5	88 ± 6
Mittlerer Blutdruck (mmHg) (K)	104 ± 3	100 ± 5	103 ± 9
Mittlerer Blutdruck (mmHg) (RIP)	103 ± 4	97 ± 4	102 ± 5
Herzfrequenz (1/min) (K)	79 ± 14	85 ± 11	80 ± 13
Herzfrequenz (1/min) (RIP)	80 ± 12	83 ± 10	81 ± 12

### 3.2 Lungenfunktionsprüfung

Die spirometrischen Variablen und die statischen (VC, FVC, TLC, RV) und dynamischen (FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/VC, PEF, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25</sub>) Ventilationsmessgrößen zeigten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen.

Es wurden keine Unterschiede beim Atemwegwiderstand (RAW<sub>tot</sub>) und intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen gefunden. Es bestand kein Unterschied in der Diffusion für CO und NO. Die gemessenen Werte der Teilkomponente der Diffusion (V<sub>c</sub> und D<sub>m</sub>) zeigten ebenso keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3: Lungenfunktionsvariablen). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 3: Lungenfunktionsvariablen

Messzeiten	T1	T2	T3
VC (l) (K)	4,6 ± 1,2	4,6 ± 1,2	4,6 ± 1,2
VC (l) (RIP)	4,3 ± 1,1	4,2 ± 1,1	4,2 ± 1,1
FEV <sub>1</sub> (l) (K)	3,6 ± 0,8	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8
FEV <sub>1</sub> (l) (RIP)	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,9
FEV <sub>1</sub> /VC (%) (K)	82,7 ± 6,7	82,7 ± 7,2	82,5 ± 7,7
FEV <sub>1</sub> /VC (%) (RIP)	87,2 ± 8,4	86,7 ± 8,1	86,9 ± 7,1
FVC (l) (K)	4,4 ± 1,2	4,4 ± 1,1	4,4 ± 1,1
FVC (l) (RIP)	4,1 ± 1,0	4,1 ± 1,0	4,1 ± 1,1
MEF <sub>75</sub> (l/s) (K)	6,3 ± 1,2	6,5 ± 1,3	6,3 ± 1,2
MEF <sub>75</sub> (l/s) (RIP)	6,8 ± 2,2	6,8 ± 2,3	7,0 ± 1,8
MEF <sub>50</sub> (l/s) (K)	4,4 ± 1,0	4,4 ± 1,2	4,3 ± 1,1
MEF <sub>50</sub> (l/s) (RIP)	4,7 ± 1,4	4,6 ± 1,6	4,6 ± 1,4
MEF <sub>25</sub> (l/s) (K)	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,7
MEF <sub>25</sub> (l/s) (RIP)	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,9
Resistance (kPa/l) (K)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Resistance (kPa/l) (RIP)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
TLC (l) (K)	6,4 ± 1,4	6,3 ± 1,4	6,3 ± 1,4
TLC (l) (RIP)	5,9 ± 1,4	6,0 ± 1,4	5,9 ± 1,5
RV (l) (K)	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,3
RV (l) (RIP)	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5
DL <sub>CO</sub> (mmol/min/kPa) (K)	10,4 ± 2,6	9,9 ± 2,1	9,9 ± 2,2
DL <sub>CO</sub> (mmol/min/kPa) (RIP)	9,7 ± 2,1	9,8 ± 2,3	9,4 ± 2,2
DL <sub>NO</sub> (mmol/min/kPa) (K)	47,4 ± 9,8	46,4 ± 9,4	46,1 ± 10,2
DL <sub>NO</sub> (mmol/min/kPa) (RIP)	41,9 ± 9,2	41,3 ± 8,7	40,7 ± 8,9
Dm (mmol/min/kPa) (K)	24,0 ± 4,9	23,6 ± 4,8	23,4 ± 5,2

Dm (mmol/min/kPa) (RIP)	21,2 ± 4,6	21,0 ± 4,4	20,6 ± 4,5
Vc (ml) (K)	71 ± 14,3	70,2 ± 14,8	69,4 ± 14,1
Vc (ml) (RIP)	69,4 ± 15,8	70,4 ± 13,1	70,6 ± 12,8

### 3.3 Blutgasanalyse (BGA)

Nach der RIP-Prozedur ließen sich Veränderungen in der BGA feststellen. Das betraf vor allem den Bereich der Oxygenierung.

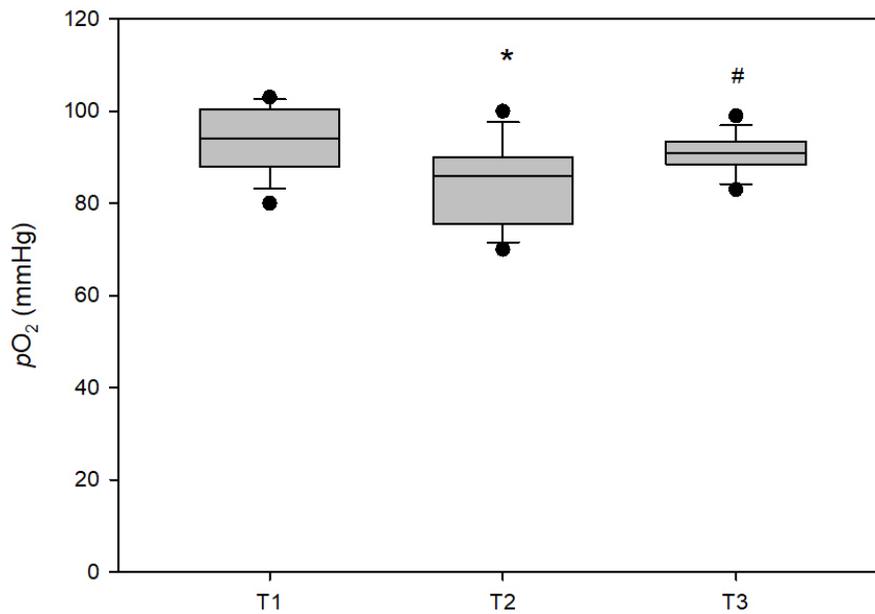


Abbildung 4.: pO<sub>2</sub>-Werte in der RIP-Gruppe. \* zeigt die Unterschiede zwischen T2 und T1 ( $p \leq 0.05$ ); # zeigt die Unterschiede zwischen T3 und T2 ( $p \leq 0.05$ )

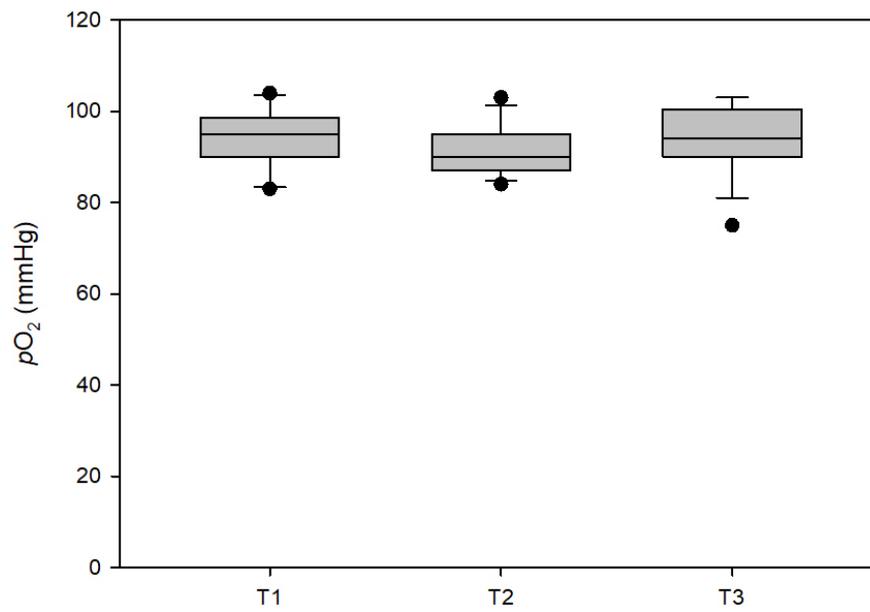


Abbildung 5:  $pO_2$ -Werte in der Kontrollgruppe

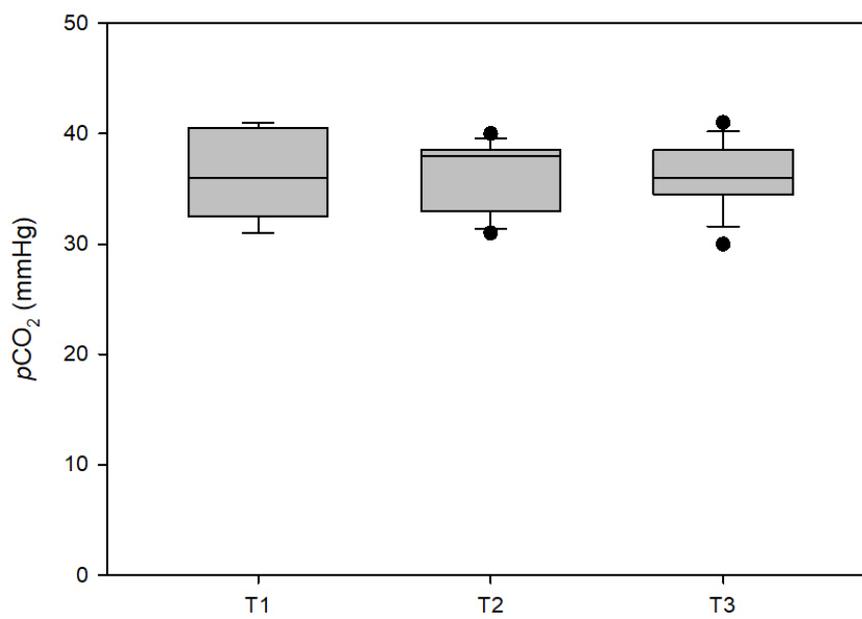


Abbildung 6:  $pCO_2$ -Werte in der RIP-Gruppe

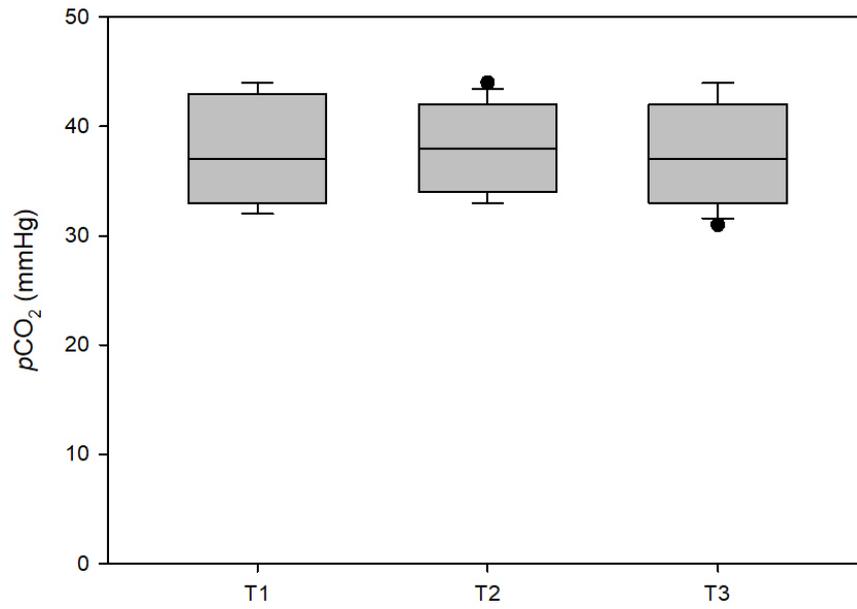


Abbildung 7: pCO<sub>2</sub>-Werte in der Kontrollgruppe

## **4 Diskussion**

### **4.1 Pathophysiologie der RIP**

#### **4.1.1 Ischämie-Reperfusionsschaden**

Die mangelnde Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen hat deletäre Folgen. Die komplette Unterbrechung des Blutstroms kann, je nach Dauer dieser Ereignisse, zu einem irreversiblen Funktionsverlust des betroffenen Organs führen. Das ist direkt mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [37]. Die Kapillaren und deren Endothel reagieren besonders vulnerabel auf die Ischämische- und die Reperfusionseignisse (I/R). Diese Erkenntnis weist darauf hin, dass die mikrovaskuläre Dysfunktion eine bedeutende Stellung in der Pathophysiologie der I/R hat [38]. Das akute ischämische Ereignis führt zu einer lokalen entzündlichen Reaktion. Infolgedessen treten biochemische Veränderungen im vaskulären Endothel auf [39]. Durch Wiedereröffnung des okkludierten Gefäßes und Wiederversorgung mit Sauerstoff beginnen die Phosphorylierungsprozesse in der mitochondrialen Matrix. Damit kommt es zu einer abrupten Bildung von energiereichen Stoffen wie Adenosintriphosphat (ATP) und reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS). Der Katalysator, der die Reaktion beschleunigt, ist die Xanthinoxidase [40]. Im Rahmen dieses Hypermetabolismus werden die antioxidativen Eigenschaften der Zelle ausgeschöpft [41]. Entscheidend für die Entstehung der reversiblen oder irreversiblen Organschäden sind die Zeitdauer und das Ausmaß der I/R.

Die Intensität dieser Reaktion könnte einen Einfluss auf andere Organe haben. Diese entfernten Effekte wurden bisher meistens im kardiovaskulären System sowie in der Leber- und Darmchirurgie beobachtet [42]. Neuere wissenschaftliche Einsichten belegen, dass nicht direkt die Ischämie, sondern die Reperfusion die Verantwortung für die Organschaden trägt [43]. Somit stellen sich die Grundprinzipien der RIP wie folgt dar: Vorbeugen der übermäßigen Bildung von ROS in den Mitochondrien und Erlangung einer gewissen Toleranz gegenüber zukünftigen Ischämien [44].

In der Medizin existieren verschiedene Bestrebungen, die Folgen der Ischämie/Reperfusion (I/R) zu mildern oder zu beseitigen. In diesem Kontext ist

eine simultane Applikation von kurzen, wiederholten, subletalen Ischämiedosen weiterhin Thema der Forschung.

#### 4.1.2 Mechanismen der Wirkung

Das Prinzip beruht auf einer Aktivierung endogener protektiver Mechanismen. Durch wiederholtes Aufblasen und Ablassen einer einfachen Blutdruckmanschette an einer Extremität (Oberarm, Oberschenkel, auf ca. 20mmHg oberhalb des systolischen Blutdrucks) entstehen simultane I/R Phasen. In der Phase der Ischämie kommt es zur Bildung und in der Phase der Reperfusion zu Ausschwemmung zahlreicher Mediatoren und humoraler Faktoren, die durch die Blutzirkulation in die entfernten Organe gelangen [43].

Verschiedene Theorien zur Wirkung von IP und RIP wurden vorgeschlagen:

- Molekulare Theorie
- Humoraler Signaltransduktionsweg
- Neuronaler Signaltransduktionsweg
- Aktivierung einer systemischen Entzündungsreaktion

Die molekulare Theorie stellt die Mitochondrien als Zielorganellen der Protektion dar [45, 46]. Die mitochondriale Membran setzt sich aus zwei Schichten zusammen: der äußeren und der inneren Membran. Die innere Schicht ist stark gefaltet und nicht-durchlässig für Ionen und Proteine, was wichtig für die Erhaltung des Membranpotentials und die Erhaltung der Integrität der Zelle, ist. Für die Aufrechterhaltung eines normalen Membranpotential wird eine intakte Protonenpumpe (Adenosintriphosphat-Synthase – ATP-Synthase) benötigt [47].

Darüber hinaus befinden sich an der Oberfläche der mitochondrialen Membran ATP abhängige Kalium-Kanäle (K-Kanäle) [14]. Die Aktivierung dieser Kanäle führt zu:

- Hyperpolarisation der Zelle

- Verhinderung des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms
- Stabilisierung des Membranpotentials unter -80 mV
- Verkürzung des Aktionspotentials
- Verringerung des intermembranösen Raums, in dem sich die Enzyme der Atmungskette befinden
- Zunahme des Volumens der mitochondrialen Matrix
- Hemmung der Mitochondrial Permeability Transition Pore (mPTP) (s. u) [48, 14].

Während RIP kommt es zur Erhöhung der Konzentration der Calcium-Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) und Zunahme der metabolischen Aktivität der Zelle. Die Steigerung der metabolischen Aktivität ist mit der Synthese von freien reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) und anorganischen Phosphaten verbunden. Die Ausschwemmung dieser aktiven Metabolite führt zu einer Zunahme des Volumens der mitochondrialen Matrix, was eine Verringerung des Abstandes zwischen der äußeren und der inneren Schicht des Mitochondriums verursacht. Am Ende führt dies zu einer Blockade der Produktion der energiereichen Stoffe und Beeinträchtigung des Nicotinamidadenindinukleotid-Transports (NADH), was im Zelltod mündet [48].

Ein anderer Kanal, der nach Hausenloy und Kollegen (2008) vermutlich auch eine wichtige Rolle in den Mechanismen der RIP spielt, ist der mPTP-Kanal [49]. Er wird durch den oxydativen Stress,  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung und schnelle pH-Normalisierung gebildet [50]. Es handelt sich um einen nicht-spezifischen Kanal (transmembranöses Protein), der eine Depolarisation der inneren mitochondrialen Membran verursacht. Die Öffnung des mPTP-Kanals verhindert die Produktion energiereicher Stoffe wie ATP und erhöht den kollektiven osmotischen Druck. Dies resultiert in einer mitochondrialen Schwellung und Behinderung der Enzyme der Atmungskette, was schließlich zu einer mitochondrialen Apoptose und Untergang der Zelle führt [51]. Einige Studien zeigen, dass RIP eine Blockade der Öffnung des mPTP-Kanals bewirkt [52, 53].

Andere Moleküle, die in dem Wirkmechanismus der RIP eine Rolle spielen sind:

- Guanosin triphosphat-gekoppelte Proteine (G-Proteine)
- Verschiedene Proteinkinasen (PKC)
- Phosphatasen
- Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffmonoxid-Synthetase (NOS)
- ROS
- Adenosin

Beginnend mit dem auslösenden Stimulus – in diesem Sinne ein repetitives Auslösen von aufeinander erfolgten I/R Phasen – werden zunächst die G-gekoppelten Proteinrezeptoren an der Membranoberfläche aktiviert. Auf diese Weise kommt es zur Aktivierung der komplexen zellulären Signalkaskade, somit zur Aktivierung der Phospholipase C und D, die verantwortlich für die Bildung von Inositol-Triphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol sind. Diese Zwischenprodukte sind die Bausteine für die Aktivierung von verschiedenen PKC. Unter anderem können die PKC durch ROS und NO aktiviert werden [48].

ROS stammen aus den Mitochondrien während den kürzeren Ischämien und der Reperfusion [41]. Die NO-Moleküle werden sowohl intrazellulär mithilfe der NO-Synthetase (NOS) gebildet oder stammen aus extrazellulären Quellen [48].

Adenosin ist das erste bekannte Signalmolekül der RIP. Unter normoxischen Bedingungen stammt es aus S-adenosylhomocystein. Während der ischämischen Phasen entsteht es als Zwischenprodukt in dem Adenosinmonophosphat-Signalweg (5'-AMP-Signalweg) [46].

Weiterhin aktiviert Adenosin die, bis dato, nicht-aktiven G-Proteine, die an die G-Rezeptoren gebunden werden. Auf diese Weise werden weitere PKC aktiviert [54].

Beruhend auf dem komplexen funktionellen Zusammenspiel dieser multiplen Signalmoleküle werden verschiedene sarkolemale, mitochondriale, Tyrosin- und Mitogen-aktivierte PKC in Gang gesetzt. Die PKC sind hingegen in der Hemmung der mPTP-Kanäle involviert [53, 55, 56] und spielen eine essentielle Rolle in den Mechanismen der RIP [48].

Die Aktivierung des humoralen Faktors ist durch mehrere experimentelle Studien im Tiermodell belegt, jedoch fehlen weiterhin Daten, die den genauen Wirkmechanismus beschreiben. Dixon und Kollegen konnten zeigen, dass die Protektion übertragen werden konnte, wenn präkonditioniertes Kaninchenplasma auf nicht-präkonditionierte Kaninchen transfundiert wird [57, 58, 59]. Es gibt einerseits Beweise, dass dieser humorale Faktor hydrophob und thermolabil erscheint und zeigt seine Wirkung durch Aktivierung von PKC [60], andererseits gibt es widersprüchlichen Daten, die zeigen, dass dieser Faktor thermostabil und dialysierbar ist [61, 62].

Die genaue Rolle der neuronalen Signaltransduktionswege ist ebenso unklar. Gho und Kollegen konnten in ihrer Studie demonstrieren, dass die vorübergehende Okklusion der A. mesenterica anterior eine schützende myokardiale Wirkung hervorrufen konnte. Dieser Effekt kann durch die Ganglion-Blockade mit Hexamethonium aufgehoben werden [63].

Weiterhin untersuchten Ding und Mitarbeiter die myokardiale Protektion durch Okklusion und anschließend Reperfusion der linken A. renalis (renale ischämische Präkonditionierung) und Resektion eines postganglionären sympathischen Astes des Plexus renalis. In ihrem Experiment an Versuchskaninchen konnten sie zeigen, dass die Durchtrennung dieses sympathischen Nerven vor der Einleitung der renalen ischämischen Präkonditionierung keine kardioprotektiven Effekte hat [64].

Ein weiterer möglicher Mechanismus der RIP-Wirkung beinhaltet die Modifikation der Immunzellen-Funktion und der Zytokin-Sekretion [65]. Die Hochregulation und Expressierung der anti-inflammatorischen Gene wie „heat shock protein“ (HSP70) und „calpastatin“ wird ebenso diskutiert. Darüber hinaus spielt die Herabregulation der Gene, die verantwortlich für den Erwerb der angeborenen Immunität sind, auch eine bedeutende Rolle. Weitere vorgeschlagene Mechanismen sind die Aktivierung des Tumornekrosefaktor-alpha-Signaltransduktionsweg (TNF $\alpha$ ), sowie die zelluläre Apoptose [66].

All diese genannten Moleküle und Signaltransduktionswege sind ein Teil eines äußerst komplexen Multirezeptor-Systems. Sie interagieren miteinander bzw. verstärken sowohl sich gegenseitig als auch die Aktivität der

bereits ausgelösten Mediatoren, die wiederum Trigger für die Synthese weiterer Signalstoffe darstellen.

#### **4.1.3 Frühe und späte Effekte von RIP**

RIP weist einen biphasischen Verlauf auf. Darüber hinaus sind zwei Phasen der RIP bekannt. Die frühe Phase beginnt sofort nach dem I/R-Stimulus und hat eine begrenzte Dauer von ca. 2 h bis 3 h [1, 67]. Diese Phase beruht sowohl auf der posttranslationalen Modifizierung der bereits vorhandenen Proteine als auch auf der Synthese von Adenosin und Ausschüttung von endogenen Opioiden und körpereigenen vasoaktiven Mediatoren wie Bradykinin und Prostagladine [68]. Diese Moleküle binden an die gekoppelten G-Protein-Rezeptoren und initiieren weiterhin die Öffnung der K-ATP-Kanäle, was wiederum verantwortlich für den Verschluss der mPTP ist [69]. Nach 12 bis 24 h fängt die zweite Phase an, die durch die de-novo-Synthese von Proteinen wie Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), Cyclooxygenase (COX<sub>2</sub>) und Mangan-Superoxid-Dismutasen getriggert wird [70]. Zwischen den beiden Phasen, oder in der sogenannten intermediären Phase, kommt es zu keiner Gewebeprotektion [54].

#### **4.2 Klinische und physiologische Daten zur RIP**

Angesichts der großen Zahl an RIP-Studien, die in den letzten 34 Jahren entstanden sind, ist es bemerkenswert, dass die Lunge das am wenigsten untersuchte Organ ist [71]. Darüber hinaus existieren nur wenige klinische Studien, die die Wirkung der RIP auf die Lunge beschreiben. In diesem Sinne demonstrierten Li und Kollegen eine verminderte Rate an Lungenschäden und eine verbesserte Oxygenierung nach RIP bei Patienten, die eine Lungenresektion erhielten [72]. Garcia-de-la-Asuncion und Mitarbeiter zeigten eine Verminderung der Marker des oxydativen Stresses und ebenso eine Verbesserung der Oxygenierung, wenn die RIP-Prozedur vor der geplanten Lobektomie durchgeführt wurde [73].

Andere klinischen Studien, die einen Effekt der RIP auf die Beatmungsorgane zeigen, hatten ihren Fokus nicht direkt auf den lungenprotektiven, sondern auf den kardioprotektiven Effekten [71]. So zeigten Li und

Mitarbeiter in einer prospektiven klinischen Untersuchung an 62 Patienten, die einer operativen Versorgung der infrarenalen Bauchortenaneurysma unterzogen wurden, einen positiven pulmonalen und intestinalen Effekt in der RIP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [74].

Die bereits publizierten physiologischen Studien zur Wirkung der RIP auf die Lunge konzentrieren sich hauptsächlich auf die pulmonale Hämodynamik während der Exposition auf akute oder chronische hypoxische Bedingungen. Sie stehen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit, weil sie ein verwandtes Protokoll, mit ähnlicher Studienteilnehmerzahl, gleichen RIP-Zyklen- und RIP-Dosen nutzen. Zugleich diskutieren sie die protektive biphasische Natur der RIP und untersuchen ihre Wirkung auf das ausgeatmete Atemminutenvolumen, die periphere Sauerstoffsättigung und den pulmonalen Gasaustausch. Sie belegen, dass die RIP pulmonale Effekte hat, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen [75, 76, 77, 78].

An diese Stelle untersuchten Foster und Mitarbeiter den Effekt der RIP auf den systolischen pulmonal-arteriellen Druck (PASP) in einer 90-minütigen Exposition, in der die normale Umgebungsluft mit Stickstoff ( $N_2$ ) angereichert und die inspiratorische Konzentration von Sauerstoff schrittweise reduziert wurde. All dies wurde bis zum Erreichen eines Zielwertes der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) von 13 % fortgeführt. Die damit generierten hypoxischen Bedingungen sollten ein Höhenäquivalent von ca. 3800 m simulieren. Das Fazit dieser Untersuchung war eine signifikante Abschwächung des hypoxischen Anstiegs des PASP nach RIP. Das könnte ein Hinweis dafür sein, dass die RIP einen Einfluss auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) hat [75].

Diese Ergebnisse wurden ebenfalls von Kim und Mitarbeitern bestätigt. Die Arbeitsgruppe analysierte die Wirksamkeit der RIP auf den pulmonal-arteriellen Druck (PAP) und den Gasaustausch bei gesunden Probanden, die in einer hypoxischen Umgebung (12,5 %  $O_2$ ) trainierten. Sie beschreiben eine Reduktion des hypoxischen Anstiegs des PAP und einen besseren Gasaustausch in der RIP-Gruppe. Als grundlegender Mechanismus der RIP schlugen sie die Aktivierung des NO-cGMP-

Signaltransduktionsweges vor. Das NO-cGMP ist einer der wichtigsten Regulatoren des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Durch seine vasodilatatorischen Eigenschaften könnte es die pulmonale Blutverteilung während einer hypoxischen submaximalen Belastung relevant verändern. Auf diese Weise kommt es zu einer effektiveren Abgabe des CO<sub>2</sub> und zu einer Verbesserung der Atemeffizienz ( $V_E/V_{CO_2}$ ). Dies resultiert in einem effektiveren Gasaustausch. Eine weitere mögliche Erklärung des verbesserten Gasaustausches könnte sein: Während der physischen Belastung kommt es physiologisch zu einer Erhöhung des HZV, des rechtsventrikulären- und des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP). Die Hypoxie wiederum verstärkt weiter den bereits durch die Belastung erhöhten pulmonal-arteriellen Druck und den V<sub>A</sub>/Q-Mismatch. Der Mechanismus, der dahinter liegt, ist die Aktivierung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) [79]. Ein Grund für die verbesserte Atemeffizienz sahen die Autoren in der Dämpfung der HPV nach RIP als Folge der Aktivierung der NO-cGMP-Kaskade. Die RIP führt zu einer homogenen Redistribution der Perfusion während einer submaximalen Belastung und somit zu einem verbesserten Gasaustausch [76]. Allerdings wurden in beiden Studien keine Messungen der Blutgase durchgeführt.

Rieger und Kollegen untersuchten die Vorteile der RIP bei gesunden Probanden, die sich unter akuten hypoxischen Bedingungen auf Meereshöhe aufhielten (n = 16), sowie die Effekte der RIP während des Aufenthalts in großen Höhen unter chronisch hypoxischen Bedingungen (n = 12). Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, eine RIP- und eine Kontrollgruppe. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass RIP eine prophylaktische vaskuläre Auswirkung bei der Exposition auf die akute Hypoxie und einen therapeutischen Effekt gegenüber der chronischen Hypoxie aufweisen könnte. Zu diesem Zweck prüften sie die Funktion des peripheren, pulmonalen und zerebralen Gefäßsystems mit Hilfe der Sonographie. Parallel dazu wurde das AMV, die periphere Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>%), die end-expiratorischen Gase ( $pO_2$  und  $pCO_2$ ), sowie die hypoxische ventilatorische Antwort (HVR – hypoxic ventilatory response) gemessen. Um die zwei protektiven Fenster der RIP zu beleuchten, erfolgten diese

Untersuchungen zu folgenden Zeitenpunkten: BL (basic level), 1 h, 24 h und 48 h. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keine Vorteile der RIP auf die endotheliale Funktion, weder auf Meeresebene noch auf großer Höhe. Sie demonstrierten ebenfalls, dass die RIP keinen Einfluss in Bezug auf das ausgeatmete Atemzugvolumen (AZV) und die end-expiratorischen Gase hat. Es zeigte sich jedoch eine verbesserte Chemosensitivität 24 h nach RIP, welche Folge der Stimulation der Chemorezeptoren war. Diese Daten stimmen mit den Daten der vorliegenden Arbeit überein und unterstützen die Schlussfolgerung, dass RIP keine Auswirkungen auf statische und dynamische Lungenfunktionsparameter hat [77].

In diesem Zusammenhang steht die Studie von Berger und Mitarbeitern. Die Forscher beobachteten ebenfalls den Einfluss der RIP auf das Auftreten der Höhenkrankheit. An der Studie nahmen gesunde Probanden teil, die normobaren hypoxischen Bedingungen (12 % O<sub>2</sub> ~ 4500 m), mit einer Dauer von 18 h ausgesetzt waren. Charakteristisch für die RIP-Gruppe war, dass die Schweregrade der akuten Höhenkrankheit, die Ascorbat-Radikale, die oxydierte Thiol-Gruppen (-SH), das paramagnetische Elektronresonanz-Signal (EPR) und die Biomarker des oxydativen Stresses 5 h nach der RIP reduziert waren. Dieser Effekt war nach 18 h Hypoxiedauer nicht mehr nachweisbar. Der Ursprung dieser Effekte lag an der biphasischen Natur der RIP. So hat RIP nach 5 h einen frühen schützenden Effekt gegen das Auftreten der Höhenkrankheit. Die fehlenden Effekte der RIP nach 18 h Hypoxiezeit könnten durch die zweite, intermediäre Phase erklärt werden. In diese Phase findet keine Protektion statt. Die begrenzte Überwachungsdauer der Probanden von 18 h schränkte die Analyse des weiteren Verlaufs der RIP erheblich ein. Eine andere Überlegung wäre, dass RIP den Beginn der akuten Höhenkrankheit verzögert und keine biphasische Protektion aufweist. Zusätzlich könnte ein Placebo-Effekt eine Rolle spielen und den Eintritt der Symptome der Höhenkrankheit womöglich verzögern. Die Zahl und die Dauer der RIP-Zyklen in diesem Protokoll wurden ebenfalls als Limitationsfaktor angezeigt. Ein alternatives RIP-Protokoll mit höherer Anzahl der RIP-Zyklen könnte die Auswirkungen der Höhenkrankheit möglicherweise positiv beeinflussen [78].

### 4.3 Ergebnisse

Die Daten der hier vorliegenden Arbeit zeigen, dass die RIP weder einen Einfluss auf die spirometrischen Parameter noch auf die pulmonale Diffusionskapazität, inklusive der relativen Anteile der Teilkomponenten der Diffusion ( $V_c$  und  $D_m$ ) hat.

Obwohl die RIP das vegetative Nervensystem aktivieren und dementsprechend Veränderungen der glatten Bronchialmuskulatur und des Strömungswiderstands verursachen könnte, wurden keine frühen oder verzögerten Effekte in den spirometrischen Variablen identifiziert. Mit Hilfe von standardisierten Lungenfunktionstests können im Alltag die Einschränkungen der Ventilation und allgemein der Diffusion berechnet werden [33]. Verschiedene Leitlinien weltweit, einschließlich die *Globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen*, definieren die Obstruktion der Atemwege als Verhältnis zwischen dem  $FEV_1$  und der FVC, wenn dieses Verhältnis kleiner als 0,7 ist [80]. Dieser Quotient ist als Tiffeneau-Index bekannt und dessen LLN-Grenzwert („lower limit of normal“) ist altersabhängig [81].

Die verwendete Messmethode - Single Breath Technik - zur Messung der pulmonalen Diffusion der beiden Hb-reaktiven Gase (CO und NO) wird als Routine in der Praxis verwendet. Beide Gase werden zusammen mit einem inerten Gas (meistens Helium) eingeatmet und verfügen über unterschiedliche Eigenschaften. Eine davon ist die ca. 300-mal höhere Aufnahme rate für NO im Vergleich zu CO seitens des Hb. Dadurch bietet es vermutlich eine bessere Beurteilung der Diffusionskapazität der Lunge.

Die Diffusion der Gase (CO, NO) durch die alveolo-kapillare Membran unterliegt unterschiedlichen Widerständen. Bereits im Jahr 1957 stellten Roughton und Forster [82] ein mathematisches Modell vor, das diese Widerstände beschreibt:

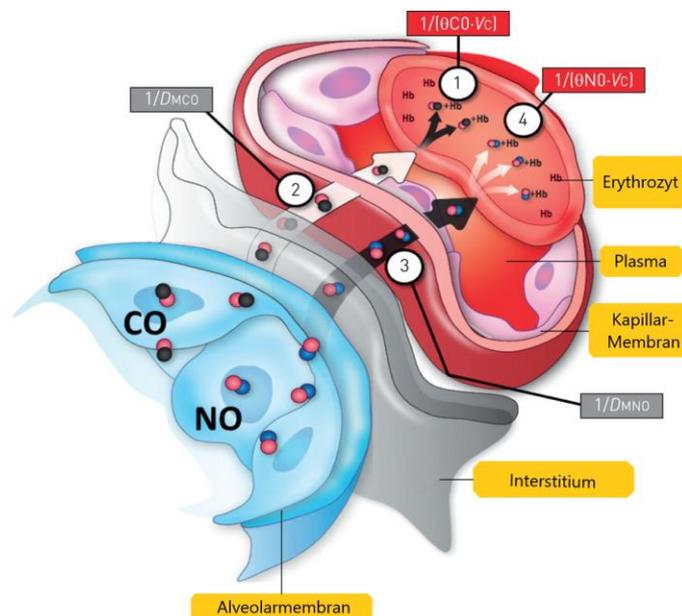
$$\frac{1}{DL_{CO}} = \frac{1}{Dm_{CO}} + \frac{1}{\theta_{CO} \times V_c}$$

- $1/DL_{CO}$  – totaler Diffusionswiderstand für CO (reziprok der Membranleitfähigkeit);
- $1/Dm$  – membranöse Diffusionswiderstand (beschreibt die Membranleitfähigkeit);
- $\Theta_{CO}$  – spezifische Konstante der Leitfähigkeit des Blutes für CO;
- $V_c$  – pulmonales kapilläres Blutvolumen;
- $1/V_c$  - Diffusionswiderstand innerhalb der Erythrozyten.

Die gleiche Formel kann entsprechend auf NO umgewandelt werden:

$$\frac{1}{DL_{NO}} = \frac{1}{Dm_{NO}} + \frac{1}{\Theta_{NO} \times V_c}$$

Für ein besseres Verständnis der Diffusion der beiden Gase durch die alveolokapilläre Membran dient die folgende schematische Darstellung:



**Abbildung 8: Schematische Darstellung der Diffusion des CO und NO durch die alveolokapilläre Membran und deren Reaktion mit dem Hb innerhalb des Erythrozyten [83]. (Zavorsky et al. 2017. 49: 1600962)**

Vereinfacht ausgedrückt:  $D_m$  repräsentiert die membranöse- und  $\Theta V_c$  die erythrozytäre Komponente der gesamten Diffusion  $DL$ . Der membranöse Diffusionswiderstand  $1/D_m$  entspricht dem Weg, den die Gase durch die alveoläre Membran und deren Surfactant-Schicht bis zu den Erythrozyten durchdringen müssen. Der zelluläre Widerstand  $1/V_c$  beschreibt den Transfer der Gase in den Erythrozyten [84].

Des Weiteren entwickelten Huges und Dinh-Xuan (2017) ein computerisiertes Model auf Basis der einheitlich akzeptierten Werte für  $\Theta_{NO}$  [85] und die veröffentlichte Formel für die „ $1/\Theta_{CO}-pO_2$ “-Beziehung [86]. Sie haben eine lineare Beziehung zwischen  $D_{mCO}/V_c$  und  $DL_{NO}/DL_{CO}$  gefunden, was unabhängig von den absoluten Werten für  $DL_{NO}$  und  $DL_{CO}$  ist. Darüber hinaus benimmt sich der  $R_{rc}/R_{tot\%}$  ähnlich wie der  $D_{mCO}/V_c$  [84]:

$$\frac{R_{rc}}{R_{tot\%}} \sim \frac{D_{mCO}}{V_c}$$

Die neuen Ansichten, die Kang und Mitarbeiter bezüglich der RF-Gleichung vorlegten, besagen, dass die  $DL_{NO}$  und die  $DL_{CO}$  sich zwar gegenseitig ergänzen, aber gleichzeitig unabhängig voneinander stehen. Darüber hinaus entspricht  $DL_{CO}$  der Aufnahme des Gases in den Erythrozyten (direkte Beziehung zum Hämatokrit), während  $DL_{NO}$  die Aufnahme des Gases in dem interzellulären Raum widerspiegelt [87].

Aus den obengenannten Äußerungen der Autoren kann abgeleitet werden, dass mithilfe der  $DL_{NO}$ -Messung Aussagen über die membranöse Komponente und mithilfe der  $DL_{CO}$ -Messung Aussagen über die zelluläre Komponente getroffen werden können.

Die erhobenen Werte für  $V_c$  in der RIP- und der Kontroll-Gruppe der vorliegenden Arbeit stimmen in den Referenzwerten für gesunde Individuen überein und stehen im Einklang mit den Ausführungen der Studie von Zavorsky und Smoliga von 2017 [88].

Obwohl verschiedene Signaltransduktionstrigger die pulmonale Blutdistribution und das kapilläre Recruitment beeinflussen können, zeigen die vorliegenden Ergebnisse keine frühe oder späte Auswirkung auf das  $DL_{NO}/DL_{CO}$ -Verhältnis und auf das  $V_c$ .

Die vorgestellte Arbeit liefert Veränderung in der Blutgasanalyse. Diese Veränderungen reflektieren einen diskreten Abfall der  $pO_2$  60 min nach der RIP in der Versuchsgruppe (siehe Abbildung 3) was bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war (siehe Abbildung 4). Im Gegensatz zu  $pO_2$  konnte keine Veränderung der  $pCO_2$ -Werten beider Gruppen beobachtet werden (siehe Abbildung 5 und 6).

Vereinfacht könnte die Oxygenierung des kapillären Blutes als eine Funktion der Zeit gesehen werden, die abhängig von unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Zuständen ist [89].

Da die o. g. Abweichungen in der Oxygenierung nicht gleichzeitig mit Veränderungen im  $pCO_2$  einhergingen, ist die Ursache nicht eine alveoläre Hypoventilation. Eine passagere Atelektasenbildung konnte auch nicht in Betracht gezogen werden. Dagegen sprachen die Fakten, dass alle Studienteilnehmer physisch gesund, ausreichend wach, spontan-atmend ( $FiO_2 = 0,21$ ) waren, sowie keine Medikamente einnahmen, welche eine atemdepressive Wirkung verursachen könnten.

Die pulmonale Ventilation und Blutdistribution weisen bereits bei gesunden Individuen inhomogene Verhältnisse auf. Dafür verantwortlich sind die:

- Besonderheiten in der Atemwegsarchitektur;
- baumartige vaskuläre Geometrie;
- regionale Unterschiede in der Blutdistribution;
- Dehnbarkeit der Lunge [89].

Während der ersten Phase der RIP werden zahlreiche vasoaktiven Mediatoren freigesetzt. Diese könnten eine vorübergehende Wirkung auf die regionale Blutverteilung und auf das Verhältnis der alveolären Ventilation zur

Perfusion ( $V_A/Q$ ) haben. Als Folge ergeben sich Regionen mit einem niedrigen- und Abschnitte mit einem höheren  $V_A/Q$ -Verhältnis. Dieses  $V_A/Q$ -Ungleichgewicht ist bei der RIP-Gruppe etwas ausgeprägter und zeitlich begrenzt. Der Nettoeffekt ist daher eine kurzfristige Reduktion des  $pO_2$ .

Aufgrund dieses veränderten Ansprechens der glatten Gefäßmuskulatur auf die Wirkung der freigesetzten vasoaktiven Substanzen und der Entstehung der temporären  $V_A/Q$ -Diskrepanz, könnte der vorübergehende Abfall in der Oxygenierung 1 h nach der RIP erklärt werden. Zudem war die Bestimmung der Ventilations- und Perfusionsverteilung der Lunge mithilfe der sogenannten Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik (MIGET) oder single photon emission tomography (SPECT) aus ethischen Gründen nicht vertretbar [90].

Die  $pO_2$ -Werte der weiblichen Probanden waren in der vorliegenden Studie geringfügig höher als die  $pO_2$ -Werte der männlichen Probanden. Deshalb erscheint der Abfall in dem  $pO_2$  bei den weiblichen Studienteilnehmern zwischen T1 und T2 etwas ausgeprägter. Allerdings sind die Unterschiede in dem  $pO_2$  zwischen den beiden Geschlechtern statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Dem gegenüber waren die  $pCO_2$ -Werte bei den weiblichen Studienteilnehmern niedriger als bei den männlichen Probanden ( $p < 0,05$ ). Es bestehen geschlechtsabhängige Unterschiede von  $pO_2$  und  $pCO_2$ , die jedoch keine klinische Relevanz haben [91]. Dementsprechend ist nicht zu erwarten, dass diese Unterschiede eine Auswirkung auf die Effekte der RIP bezüglich des Gasaustausches haben könnten.

#### 4.3.1 Limitationen

Diese Studie hat einige Limitationen. Die gewählte Zahl der verwendeten RIP-Zyklen stellt einen begrenzenden Faktor dar. Es ist unklar, welche Anzahl, Dauer und in welchem Abstand die RIP-Zyklen verwendet werden sollten (Dosis-Wirkungs-Beziehung), um eine optimale Auswirkung zu ermitteln, ohne dabei Schaden auszulösen. Strittig ist ebenfalls, ob die unilaterale oder die bilaterale Okklusion der oberen- oder unteren Extremität bessere Ergebnisse erzeugt (Dosis-Volumen-Beziehung) [92]. Dennoch

ist die Schwelle der RIP-vermittelten Protektion abhängig von dem Zielorgan, was geschützt werden soll. Verschiedene experimentelle Studien stellten fest, dass die verwendete Zahl der RIP-Zyklen mindestens oder größer als 2 sein muss, um einen protektiven Effekt zu erzielen [93]. Andere Autoren beobachteten eine signifikante Protektion, wenn die Mindestzahl der RIP-Zyklen 4 betrug [94]. Eine sportwissenschaftliche Untersuchung kommt zum Schluss, dass das traditionell etablierte Vorgehen mit 4 x 5 min RIP-Zyklen eine höhere Leistung bei trainierten Radfahrern im Vergleich zu 8 x 5 min RIP vermittelt [95]. Ein einheitliches RIP-Konzept, mit einer festgelegten Anzahl der RIP-Zyklen, wurde bisher nicht entwickelt. Die bislang durchgeführten Studien zur Wirkung der RIP auf die Lunge an gesunden Probanden verwendeten ein ähnliches Studienprotokoll wie in der vorliegenden Untersuchung [77, 78]. Einer der Gründe für die vorliegenden Ergebnisse zur Lungenfunktion nach RIP könnte in der ungenügenden RIP-Dosis liegen.

Ein zusätzliches Problem ergibt sich aus der relativ kurzen Überwachungsdauer der Probanden. Diese betrug 1 h bzw. 24 h nach dem verwendeten I/R-Stimulus. Aufbauend auf der bisher postulierten biphasischen Natur der RIP lässt vermuten, dass sich die Effekte auf die Lunge erst später bemerkbar machen. Dies wäre womöglich durch eine längere Beobachtungszeit (zum Beispiel 1 bis 4 Wochen) bestimmbar.

Mögliche Biomarker der RIP und deren Wirkung wurden hier nicht untersucht. Allerdings war es das Ziel dieser Studie, die frühen und die späten Effekte der RIP auf die Lunge näher zu beleuchten und nicht die Mechanismen der RIP nachzuweisen. Zukünftige Studien sollten sich ebenfalls mit dieser Problematik beschäftigen.

## 5 Zusammenfassung

Die ischämische (Fern-) Präkonditionierung wurde in experimentellen und klinischen Studien zur Organprotektion untersucht. Das Konzept beruht auf der Beobachtung, dass kurzzeitige, wiederholte, simultane I/R-Episoden an einem entfernten Organ oder an einer beliebigen Extremität das Zielorgan vor endgültigen Schäden schützen kann. Es entwickelt sich also eine gewisse Immunität gegenüber nachfolgenden ischämischen Ereignissen höheren Ausmaßes. Trotz der intensiven wissenschaftlichen Bemühungen sind die Mechanismen der Wirkung bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird ein komplexes Zusammenspiel von unterschiedlichen Molekülen, Rezeptoren und Signaltransduktionswegen.

Da sich in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien die Effekte der RIP auf das Herz, das Gehirn, die Leber, den Darm und die Niere als positiv erwiesen haben, könnten diese Effekte ebenso auf die Lunge übertragen werden. Bislang existieren nur zwei klinischen Studien [6, 7] welche den direkten Einfluss der RIP auf die Lunge untersucht haben.

Da die Allgemeinanästhesie als Störfaktor zu betrachten ist, wurde diese Studie an nicht-anästhesierten und nicht-chirurgischen Probanden durchgeführt.

In vorliegender Studie wurden 28 Studienteilnehmer prospektiv, randomisiert einer Interventions-(RIP)- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. In einem festgelegten Studienprotokoll wurden bei der RIP-Gruppe 4 x 5 min RIP-Zyklen an einer unteren Extremität durchgeführt. Daraus ergaben sich jeweils 20-minütige Ischämie- und Reperusionszeiten. Um die pulmonalen Effekte der RIP näher zu beschreiben, erfolgte eine Messung der Ventilations- und Diffusionsparameter via Spirometrie und Ganzkörper-Bodylethysmographie. Zusätzlich wurden die Blutgase über eine kapilläre BGA erfasst. All dies fand in drei Zeitintervallen (T1, T2 und T3) statt. T1 entsprach dem Kontrollzustand der gemessenen Parameter, T2 erfasste die zu bestimmenden Parameter 60 min nach der RIP und T3 die gleichen Messungen 24 h nach der RIP. Die Kontrollprobanden wurden mit der gleichen Prozedur wie die RIP-Gruppe untersucht, allerdings wurde hier die Cuffdruckmanschette nur angelegt und nicht aufgepumpt.

Es zeigten sich keine frühen und verzögerten Effekte von RIP auf die statischen und dynamischen Lungenfunktionswerte. Ebenso waren keine nachweisbaren Effekte auf die Diffusionsparameter und die Teilkomponenten der Diffusion (das kapilläre Blutvolumen ( $V_c$ ) und die membranöse Komponente ( $D_m$ )) zu sehen. Nur die Veränderungen in der kapillären BGA waren nach der RIP auffällig. Diese imponierten mit einem milden Abfall der Oxygenierung des kapillären Blutes 60min nach der RIP von durchschnittlich 93,5 mmHg (T1) auf 84,5 mmHg (T2) ( $p < 0,05$ ). Dieser Wert stabilisierte sich 24 h nach der RIP auf 91,1 mmHg (T3), was signifikant höher als der T2-Wert ist. Die Ursache hierfür könnte in einer kurzfristigen Verstärkung der  $V_A/Q$ -Inhomogenität, als Folge der Wirkung der freigesetzten vasoaktiven Mediatoren auf den präkapillären und kapillären pulmonalen Gefäßen liegen. Eine signifikante Veränderung in dem  $pCO_2$ -Wert wurde weder in der RIP- noch in der Kontrollgruppe beobachtet.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass RIP einen frühen Effekt auf die Oxygenierung hat. Dieser Effekt konnte nach 24 h nicht mehr nachgewiesen werden.

Obwohl die vorliegenden Daten zeigen, dass RIP einen Einfluss auf die Oxygenierung hat, ist die Datenlage aus der vorliegenden Studie nicht ausreichend, um definitive Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der RIP auf die Lunge zu schließen. Deshalb kann im Augenblick keine generelle Empfehlung zur Implementierung dieser Methode in der klinischen Praxis gegeben werden. Inwieweit sich diese Methode als lungenprotektiv beweist, sollte daher in weiteren experimentellen und klinischen Studien überprüft werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74(5): 1124-1136.
2. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. 1993. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 87(3): 893-899.
3. Przyklenk K. 2013. Reduction of myocardial infarct size with ischemic "conditioning": physiologic and technical considerations. *Anesth Analg*, 117(4): 891-901.
4. Przyklenk K, Whittaker P. 2013. Genesis of remote conditioning: action at a distance—hypotheses non fingo? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 14(3): 180-186.
5. Bergmann A, Schilling T, Hedenstierna G, Ahlgren K, Larsson A, Kretzschmar M, Kozian A, Hachenberg T. 2019. Pulmonary effects of remote ischemic preconditioning in a porcine model of ventilation-induced lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*, 259: 111-118.
6. Li C, Xu M, Wu Y, Li YS, Huang WQ, Liu KX. 2014. Limb remote ischemic preconditioning attenuates lung injury after pulmonary resection under propofol remifentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 121(2): 249–259
7. García-de-la-Asunción J, Bruno L, Perez-Griera J, Galan G, Morcillo A, Wins R, García-Del-Olmo E, Guijarro R, Sarriá B, Martí F, Soro M, Belda FJ. 2017. Remote Ischemic Preconditioning Decreases Oxidative Lung Damage After Pulmonary Lobectomy: A Single-Center Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Anesth Analg*, 125(2): 499-506.
8. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. 1996. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamid-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res*, 78: 1100-1104
9. Müllenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Fräßdorf J, Preckel B, Schlack W. 2003. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology*, 99: 624-631
10. Wagner AC, Weber H, Jonas L, Nizze H, Strowski M, Fiedler F et al. 1996. Hyperthermie induces heat shock protein expression and protection against cerulein-induced pancreatitis in rats. *Gastroenterology*, 111(5):1333-1342
11. Frossard JL, Bhagat L, Lee HS, Hietaranta AJ, Singh VP, Song AM, Steer ML, Saluja AK. 2002. Both thermal and non-thermal stress protect against caerulein induced pancreatitis and prevent trypsinogen activation in the pancreas. *Gut*, 50(1):78-83
12. Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, Shimizu M, Li J, Cheung M, White PA, Kristiansen SB, Sorensen K, Dzavik V, Redington AN, Kharbanda RK. 2007. Intermittent peripheral tissue ischemia during

- coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(4): 1883-1890
13. Loukogeorgakis SP, Williams R, Panagiotidou AT, Kolvekar SK, Donald A, Cole TJ, Yellon DM, Deanfield JE, MacAllister RJ. 2007. Transient Limb Ischemia Induces Remote Preconditioning and Remote Postconditioning in Humans by a KATP Channel – Dependent Mechanism. *Circulation*, 116(12): 1386-95.
  14. Bein B, Meybohm P. 2010. Perioperative Organprotektion –Organprotektion durch Konditionierung. *AINS*, 45(04): 254-262.
  15. Marocolo M, Billaut F, Da Mota GR. 2018. Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: An Ergogenic Aid for Whom? *Front Physiol*, 9: 1874.
  16. Jean-St-Michel E, Manhiot C, Li J, Tropak M, Michelsen MM, Schmidt MR, McCrindle BW, Wells GD, Redington AN. 2011. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7):1280-1286.
  17. Ferreira TN, Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Ribeiro IC, Succi JE, DA Silva AC, Silva BM. 2016. Ischemic preconditioning and repeated sprint swimming: a placebo and nocebo study. *Med Sci Sports Exerc*, 48(10): 1967-1975.
  18. Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Obeid-Freitas T, Ferreira TN, Succi J E, Silva AC, Silva BM. 2017. Effect of ischemic preconditioning on endurance performance does not surpass placebo. *Med. Sci Sports Exerc*, 49(1):124–132.
  19. Paradis-Deschênes P, Joannisse DR, Billaut F. 2018. Ischemic preconditioning improves time trial performance at moderate altitude. *Med. Sci. Sports Exerc*, 50(3): 533–541.
  20. Marocolo IC, da Mota GR, Londe AM, Patterson SD, Barbosa Neto O, Marocolo M. 2017. Acute ischemic preconditioning does not influence high-intensity intermittent exercise performance. *Peer J*, 5: 4118.
  21. Richard P, Billaut F. 2018. Time-trial performance in elite speed skaters after remote ischemic preconditioning. *Int J Sports Physiol Perform*, 13(10): 1308-1316.
  22. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. 2007. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 370(9587) 575-579.
  23. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. 2007. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 382(9892): 597-604
  24. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. 2010. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 375(9716): 727-734.

25. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, et al. 2010. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*, 122(11): 53-59.
26. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, et al. 2012. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology*, 116(2): 296-310.
27. Meybohm P, Renner J, Broch O, et al. 2013. Postoperative neurocognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery after remote ischemic preconditioning: a double-blind randomized controlled pilot study. *PLoS One*, 8(5): 64743-64743.
28. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M. 2015. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N. Engl J Med*, 373(15): 1397-1407
29. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T, Yellon DM, Investigators ET. 2015. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J. Med*, 373(15): 1408-1417.
30. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, Ramlall M, Aarøe J, Butler R, Bulluck H, Clayton T, Dana A et al. 2019. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 394(10207): 1415-1424.
31. Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) – Finaler Text der DSGVO inklusive Erwägungsgründe [Internet]. *Dsgvo-gesetz.de*. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: <https://dsgvo-gesetz.de/>
32. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. *Wma.net*. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
33. Larsen R, Ziegenfuß T, Mathes A. *Physiologie der Atmung. Beatmung*. Berlin: Berlin: Springer; 2018: 24.
34. Schulz U, Langwieler S, Riedel S, Schreiber J. 2014. Pulmonary Capillary Blood Volume and Membrane Components of Pulmonary Diffusion Capacity in Patients With Chronic Obstructive Bronchitis (COPD). *Pneumologie*, 68(4) 266-269.
35. Mollard P, Bourdillon N, Letournel M, Herman H, Gibert S, Pichon A, Woorons X, Richalet JP. 2010. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir. Physiol Neurobiol*, 172(3): 179–183.
36. Pitkin AD, Roberts CM, Wedzicha JA. 1944. Arterialised earlobe blood gas analysis: an underused technique. *Thorax*, 49(4): 364–366.
37. Carden DL, Granger DN. 2000. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. *J Pathol*, 190(3): 255-266.

38. Granger DN. 1999. Ischemia-reperfusion: Mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 6(3): 167-178.
39. Eltzschig HK, Collard CD. 2004. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*, 70(1): 71–86.
40. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, Li CY, Li CJ. 2018. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*, 46(4): 1650-1667.
41. Miura T, Tanno M, Sato T. 2010. Mitochondrial Kinase Signalling Pathways in Myocardial Protection From Ischaemia/Reperfusion-Induced Necrosis. *Cardiovasc Res* 88(1): 7-15.
42. Neary P, Redmond HP. Ischaemia-reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. In *Ischemia- Reperfusion Injury*, Grace PA, Mathie RT (eds). Blackwell Science: London, 1999; 123-136.
43. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. 2015. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*, 65(2): 177-195.
44. Simon F, Stämpfli, Thomas F, Lüscher, Andreas J, Flammer. 2013. Remote Ischemic Preconditioning: *Schweiz Med Forum*, 3(31–32): 603–605.
45. Yang X, Cohen MV, Downey JM. 2010. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc Drugs Ther*, 24(3): 225-34.
46. Paez DT, Garces M, Calabró V, Bin EP, D'Annunzio V, Del Mauro J, Marchini T, Höcht C, Evelson P, Gelpi RJ, Donato M. 2019. Adenosine A<sub>1</sub> receptors and mitochondria: targets of remote ischemic preconditioning, 316(3): 743-750.
47. Schmidt R, Lang F. Grundlagen der Zellphysiologie. In Heckmann M, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer; 2017: 16-17.
48. Zaugg, M, Lucchinetti, E, Uecker, M, Pasch, T & Schaub, MC. 2003. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br. J. Anaesth.* 91(4). 551-565.
49. Hausenloy DJ, Yellon DM. 2008. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 79(3): 377-86.
50. Zorov DB, Juhaszova M, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, and Sollott SJ. 2009. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Res*, 83(2): 213 –225.
51. Correa F, Soto V, Zazueta C. 2007. Mitochondrial permeability transition relevance for apoptotic triggering in the post-ischemic heart. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(4). 787-798.
52. Javadov SA, Clarke S, Das M, Griffiths EJ, Lim KH, Halestrap AP. 2003. Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. *J Physiol* 549(Pt 2): 513–524.
53. Hausenloy DJ, Yellon DM, Mani-Babu S, Duchon MR. 2004. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(2): H841–H849

54. Heusch G. 2015. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post- and remote conditioning. *Circ Res* 116(6): 674-699.
55. Breivik L, Helgeland E, Aarnes EK, Mrdalj J, Jonassen AK. 2011. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res Cardiol*, 106(1): 135–145.
56. Ong S-B, Dongworth RK, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy, DJ. 2015. Role of the MPTP in conditioning the heart – translatability and mechanism. *Br J Pharmacol*, 172(8): 2074–2084.
57. Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. 1999. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis*. 8(2): 123–129.
58. Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, Fenton RA, Reinhardt CP, Gysembergh A, Przyklenk K. 1999. Rabbit heart can be “preconditioned” via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol*. 277(6): 2451–2457.
59. Dickson EW, Porcaro WA, Fenton RA, Heard SO, Reinhardt CP, Renzi FP, Przyklenk K 2000. “Preconditioning at a distance” in the isolated rabbit heart. *Acad Emerg Med*. 7(4): 311–317.
60. Serejo FC, Rodrigues LF, Jr, da Silva Tavares KC, de Carvalho AC, Nascimento JH. 2007. Cardioprotective properties of humoral factors released from rat hearts subject to ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol*. 49.(4):14–220.
61. Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. 2002. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 34(10): 1317–1323.
62. Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, Li J, Gross G, Wilson GJ, Callahan J, Redington AN. 2009. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci*, 117(5): 191–200.
63. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue, 94(9): 2193-2200.
64. Ding YF, Zhang MM, He RR. 2001. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao*. 53(1): 7–12.
65. Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, Cherepanov V, Cheung MMH, Wearden P, Zhangdong H, Schmidt M, Gregory P, Downey GP, Redington AN. 2010. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *J Surg Res*. 158(1): 155-161.
66. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG, Reding-

- ton AN. 2004. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 19(1): 143-150.
67. Guo Y, Wu WJ, Qiu Y, Tang XL, Yang Z, Bolli R. 1998. Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice. *Am J Physiol*. 275(402): 1375-1387.
68. Koch S, Della-Morte D, R Dave K, L Sacco R, Perez-Pinzon MA. 2014. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(6): 933–941.
69. Breivik L, Helgeland E, Aarnes EK, Mrdalj J, Jonassen AK. 2011. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 106(1): 135–145.
70. Hausenloy DJ, Yellon DM. 2010. The Second Window of Preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc Drugs Ther*, 24(3): 235–254.
71. Weber NC, Zuurbier CJ, Hollmann MW. 2018. Remote ischaemic preconditioning of the lung: from bench to bedside—are we there yet? *J Thorac Dis*, 10(1): 98-101.
72. Li C, Xu M, Wu Y, Li YS, Huang WQ, Liu KX. 2014. Limb remote ischemic preconditioning attenuates lung injury after pulmonary resection under propofol-remifentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Anesthesiology*, 121(2): 249–59.
73. García-de-la-Asunción J, Bruno L, Perez-Griera J, Galan G, Morcillo A, Wins R, García-del-Olmo E, Guijarro R, Sarriá B, Martí F, Soro M, Belda F. 2017. Remote Ischemic Preconditioning Decreases Oxidative Lung Damage After Pulmonary Lobectomy: A Single-Center Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Anesth Analg*, 125(2): 499-506.
74. Li C, Li YS, Xu M, et al. 2013. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 118(4): 842-852.
75. Foster GP, Westerdahl DE, Foster LA, Hsu J., Anholm JD. 2011. Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 179(2-3): 248–253.
76. Kim CH, Sajgalik P, Van Iterson EH, Jae SY, Johnson BD. 2019. The effect of remote ischemic pre-conditioning on pulmonary vascular pressure and gas exchange in healthy humans during hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*, 261: 62–66.
77. Rieger MG, Hoiland RL, Tremblay JC, Stenbridge M, Bain AR, Flück D, Subedi P, Anholm JD, Ainslie PN. 2017. One session of remote ischemic preconditioning does not improve vascular function in acute normobaric and chronic hypobaric hypoxia. *Exp Physiol*, 102(9): 1143-1157.

78. Berger MM, Köhne H, Hotz L, Hammer M, Schommer K, Bärtsch P, Mairbörl H. 2015. Remote ischemic preconditioning delays the onset of acute mountain sickness in normobaric hypoxia. *Physiol Rep*, 3(3): e12325.
79. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. 2012. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Physiol Rev*, 92(1): 367-520.
80. Choi, SM, Lee, J, Park, YS, Lee, CH, Lee, SM, Yim, JJ, Kim, YW, Han, SK, Yoo, CG. 2015. Prevalence and global initiative for chronic obstructive lung disease group distribution of chronic obstructive pulmonary disease detected by preoperative pulmonary function test. *PLoS One*, 10(1): e0115787.
81. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, Cassano PA, Couper D, Jacobs DR Jr, Kalhan R, O'Connor GT, Yende S, Sanders JL, Umans JG, Dransfield MT, Chaves PH, White WB, Oelsner EC. 2019. Discriminative Accuracy of FEV<sub>1</sub>:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA*, 321(24): 2438-2447.
82. Roughton FJW, Foster RE. 1957. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*, 11(2): 290-302.
83. Zavorsky G, Hsia, CCW, Huges JMB, Borland CDR, Guenard H, Van der Lee, I, Steenbruggen I, Naeije R, Cao, J, Dinh-Xuan A. 2017. Standardisation and Application of the Single-Breath Determination of Nitric Oxide Uptake in the Lung. *Eur Respir J*, 49(2): 1600962.
84. Hughes JMB, Dinh-Xuan AT. 2017. The DLNO/DLCO ratio: physiological significance and clinical implications. *Respir Physiol Neurobiol*, 241: 17–22.
85. Carlsen E, Comroe JH. 1958. The rate of uptake of carbon monoxide and of nitric oxide by normal human erythrocytes and experimentally produced spherocytes. *J. Gen. Physiol*, 42: 83-107
86. Guenard H, Martinot JB, Martin S, Maury B, Lalande S, Kays C. 2016. In vivo estimates of NO and CO conductance for haemoglobin and for the lung transfer in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol*, 228: 1-8
87. Kang M-Y, Sapoval B. 2016. Time-based understanding of DL<sub>CO</sub> and DL<sub>NO</sub>. *Respir Physiol Neurobiol*, 225. 48-59.
88. Zavorsky GS, Hsia CC, Hughes JM, Borland CD, Guénard H, van der Lee I, Steenbruggen I, Naeije R, Cao J, Dinh-Xuan AT. 2017. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J*, 49(2).
89. Petersson J, Glenny RW. 2014. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 44(4): 1023-41.
90. Elojeimy, S, Cruite, I, Bowen, S, Zeng, J, Vesselle, H. 2016. Overview of the novel and improved pulmonary ventilation-perfusion imaging applications in the era of SPECT/ CT. *AJR Am J Roentgenol*, 207(6): 1307–1315.

91. Klastrup, E, Trydal, T, Pedersen, JF, Larsen, JM, Lundbye-Christensen, S, Kristensen, SR. 2011. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin Chem Lab Med*, 49(9): 1495–1500.
92. Koch, S., Katsnelson, M., Dong, C., Perez-Pinzon, M., 2011. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke*, 42(5): 1387–1391.
93. Gürke L, Mattei A, Hess P, Stierli P, Heberer M. 2000. Die Anzahl der Präkonditionierungszyklen beeinflusst die Skelettmuskelprotektion durch ischämische Präkonditionierung. *Gefässchirurgie*, 5: 154–158.
94. Johnsen J, Pryds K, Salman R, Løfgren B, Kristiansen SB, Bøtker HE. 2016. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basis Res Cardiol*, 111(2): 10.
95. Cocking S, Wilson MG, Nichols D, Cable NT, Green, Thijssen DHJ, Jones H. 2018. Is There an Optimal Ischemic-Preconditioning Dose to Improve Cycling Performance? *Int J Sports Physiol Perform*, 13(3): 274-282

## 7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnisse

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrische Daten .....	15
Tabelle 2: Hämodynamische Variable .....	16
Tabelle 3: Lungenfunktionsvariable .....	17

### 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der statischen Ventilationsparameter. Modifikation nach Schmidt 2001 [29]. .....	10
Abbildung 2: Normale Fluss-Volumen-Kurve erhoben aus den eigenen Messungen. ....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der bodyplethysmographisch erhobenen Ventilationsparameter (eigene Darstellung der Verschluss-Druck-Kurve).....	11
Abbildung 4.: pO <sub>2</sub> -Werte in der RIP-Gruppe. * zeigt die Unterschiede zwischen T2 und T1 ( $p \leq 0.05$ ); # zeigt die Unterschiede zwischen T3 und T2 ( $p \leq 0.05$ ) .....	18
Abbildung 5: Werte in der Kontrollgruppe .....	19
Abbildung 6: pCO <sub>2</sub> -Werte in der RIP-Gruppe .....	19
Abbildung 7: pCO <sub>2</sub> -Werte in der Kontrollgruppe .....	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Diffusion des CO und NO durch die alveolokapilläre Membran und deren Reaktion mit dem Hb innerhalb des Erythrozyten [79]. (Zavorsky et al. 2017. 49: 1600962).....	31

## 8 Danksagung

Zum Abschluss meines Weges, hin zur vorliegenden Arbeit, möchte ich mich hiermit aufrichtig und persönlich bei einigen der vielen Begleiter bedanken:

Zuerst danke ich herzlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, der mir allen voran diese Arbeit ermöglicht hat. Durch sein Vertrauen in mich, sowie sein umfassendes Wissen und konstruktives Feedback motivierte er mich die Arbeit erfolgreich zum Abschluss zu bringen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Astrid Bergmann, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die intensive Betreuung und jede erdenkliche Unterstützung in allen Phasen meiner Doktorarbeit. Ihre ständige Bereitschaft zur Durchsicht und Diskussion der Entwürfe, den unzähligen Tipps in theoretischen, sowie in praktischen Dingen und nicht zuletzt der immer wieder gegebenen Aufmunterung ist es auch zu verdanken, dass ich diese Arbeit vorlegen kann.

Frau Dipl.-Math. Anke Lux, vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik, danke ich für die Unterstützung in der Aufbereitung der statistischen Aufgaben.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber, Direktor der Klinik für Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, der mir den Zugang zu der Lungenfunktion und aller notwendigen Ressourcen ermöglicht hat, was wesentlich zu einem unkomplizierten Ablauf des praktischen Teils beigetragen hat.

In diesem Zusammenhang bedanke ich mich bei den MTA's der Lungenfunktionsdiagnostik, Frau Dörte Ullrich und Herr Steffen Gräber, für das gute Teamwork, die sorgfältige Arbeit mit den Probanden, die aufgeschlossene Art und das produktive Arbeitsklima.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Uwe Ebmeyer, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, der mir in der Endphase mit

Rat und Tat zur Seite stand und mich insbesondere bei organisatorischen Dingen unterstützte.

Schlussendlich möchte ich mich bei meinen Freunden, Kollegen, meiner Familie und meinem Freund bedanken – ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Magdeburg, 07.04.2020

## 9 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Effekte der Ischämischen Fernpräkonditionierung auf die Lungenfunktion bei gesunden Probanden“

in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg) mit Unterstützung durch Dr. med. Astrid Bergmann, D.E.S.A. ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 07. April 2020

Elena Jovanovska

**10 Beruflicher Werdegang**

## Personalien

Vorname Name Elena Jovanovska  
Geburtsdatum, Ort 01.10.1982, Skopje

## Werdegang

04/2019 – heute Fachärztin für Anästhesie an der Uniklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Magdeburg  
05/2018 – 04/2019 Fachärztin für Anästhesie, Städtisches Klinikum Dessau sowie Beginn Weiterbildung in spezieller anästhesiologischer Intensivmedizin ab 10/2018 – 01/2019  
07/2013 – 05/2018 Assistenzärztin im Städtischen Klinikum Dessau Weiterbildung in dem Bereich Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
10/2013 Erhalt der Approbation als Ärztin vom Landesverwaltungsamt Halle (Saale)  
05/2010 – 11/2012 Assistenzärztin im Universitätsklinikum "KARIL", Skopje, Nordmazedonien Weiterbildung im Bereich Anästhesie, Reanimation und Intensivmedizin  
02/2010 Staatsexamen bei der Ärztekammer Skopje, Nordmazedonien

## Ausbildung und Weiterbildungen

02/2019 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
04/2017 ACLS Provider der AHA, Prometheus Akademie, Berlin  
07/2009 -01/2010 Praktikum in verschiedenen Kliniken und Einrichtungen, Skopje, Nordmazedonien u. a. in den Bereichen Pädiatrie, Frauenheilkunde & Geburtshilfe, Innere Medizin, Chirurgie, Anästhesie sowie Gesundheitsschutz und Allgemeinmedizin  
10/2001 – 06/2009 Studium der Humanmedizin, Universität für Medizin "Hl. Kyrill und Method", Skopje, Nordmazedonien

Magdeburg, 07.04.2020

Elena Jovanovska