

Herz 2017 · 42:565–572
 DOI 10.1007/s00059-016-4490-9
 Eingegangen: 1. Juli 2016
 Überarbeitet: 10. September 2016
 Angenommen: 30. September 2016
 Online publiziert: 26. Oktober 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



P. M. Haller^{1,4} · A. Kiss² · J. Wojta^{3,4} · B. K. Podesser^{2,4} · K. Huber^{1,4,5}

¹ 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital Wien, Wien, Österreich

² Department für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³ Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴ Ludwig Boltzmann Cluster für Kardiovaskuläre Forschung, Wien, Österreich

⁵ Fakultät der Medizin, Sigmund Freud Privat Universität, Wien, Österreich

Kardioprotektion über den Arm?

Wenn eine Blutdruckmanschette den Herzinfarkt verkleinert

Einleitung

Aufgrund der ständig steigenden Lebenserwartung spielen kardiovaskuläre Erkrankungen eine immer größere Rolle. Obwohl die kardiovaskuläre Mortalität während der letzten Jahrzehnte verhältnismäßig stetig gesunken ist [1], stellen eben genau diese Erkrankungen dennoch nach wie vor die Todesursache Nummer eins dar [2]. Damit verbunden ist der stets weiter steigende Bedarf an Therapieoptionen für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Oftmals ist eine myokardiale Ischämie der kleinste gemeinsame Nenner. Sie führt zu einer wesentlichen Störung des Energiehaushalts der Kardiomyozyten und hat, sofern nicht behandelt, den Zelltod derselben zur Folge. Zusätzlich führt aber auch die zeitgerechte Reperfusion des ischämischen Myokards zu weiterem Zellschaden (zusammengefasst von Buja et al. [3]). Eine mögliche Intervention, die auf eine Reduktion dieses Zellschadens abzielt, ist das „remote ischemic conditioning“ (RIC). Dieser Review soll einen Überblick über die Pathophysiologie des Ischämie- und Reperfusionsschadens (IRS), die bekannten Interaktionen mit RIC sowie eine Zusammenfassung von bereits gewonnenen Daten aus dem klinischen Einsatz des RIC geben.

Diese Arbeit wurde vom Ludwig Boltzmann Cluster für Kardiovaskuläre Forschung, sowie vom Verein zur Förderung der Forschung im Bereich der Arteriosklerose, Thrombose und Vaskulären Biologie (ATVB) unterstützt.

Ischämie

Eine Ischämie, welche beispielsweise im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts (MCI) auftritt, beschreibt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch, welches schlussendlich zu einer Minderversorgung des Myokards führt [4]. Die betroffenen Myozyten werden gezwungen, sich an die neue metabolische Situation zu adaptieren, und vollziehen einen Wechsel von aerober zu anaerober Glykolyse. Einerseits sichert dies in der Akutsituation vorübergehend die Energieproduktion, andererseits führt die sauerstofflose Energieerzeugung, langfristig gesehen, auch zu einer Ansammlung an metabolischen Abbauprodukten in den Zellen [5, 6]. Es scheint logisch, dass die Wiederherstellung der Blutversorgung in solch einer Situation einen Vorteil bringen sollte. Doch genau dieser Schritt birgt – bis zu einem gewissen Grad – einen Trugschluss, wie Jennings et al. in den 1960er-Jahren bereits nachweisen konnten [7]. Die Gruppe um Jennings zeigte, dass die Reperfusion eines ischämischen Gewebes weiteren Schaden für jene Zellen bedeutet, die zu diesem Zeitpunkt noch vital sind und schlossen daraus, dass Reperfusion nicht notwendigerweise Zelltod verhindert. Letzteres ist heute als IRS bekannt [8].

Schutz für das Herz – das „conditioning“

Während der letzten Jahrzehnte wurden viele Versuche unternommen, das Ausmaß des IRS zu reduzieren. In der Herzchirurgie, wo es fast immer zu einer geplanten Abklemmung des Herzens von seiner natürlichen Blutversorgung und damit zu einer „geplanten“ Ischämie kommt, verschafft man sich Abhilfe durch die Verwendung von kardioplegischen (= herzlähmenden) Lösungen. Sie führen meist durch Depolarisation mittels hohem intrakoronar applizierten Kalium zum Stillstand des Herzens. Da durch den Herzstillstand der Sauerstoffverbrauch um 90 % reduziert wird, bewirken diese Lösungen eine Verminderung des Zellschadens während der Operation, und das stillgelegte Herz wird somit temporär geschützt [9]. Aus kardiologischer Sicht ist dies freilich nicht so einfach. Die Ischämie aufgrund eines MCI tritt naturgemäß spontan auf und ist somit bereits immer im Gange, wenn sich der Patient in der Klinik präsentiert.

Eine vielversprechende Technik zur Reduktion des IRS ist das sog. „ischemic preconditioning“ (IPC), welches 1986 durch Murry et al. erstmals beschrieben wurde. Damit gemeint ist eine Vorbereitung oder eben, wortwörtlich übersetzt, ein Konditionieren eines Gewebes, welches anschließend einem für Zellen tödlichen IRS ausgesetzt wird. Die Konditionierung wurde von Murry et al. durch das Herbeiführen mehrerer kurzer Phasen von Ischämie und Reper-

fusion erreicht, welche selbst nicht zu einem Zelluntergang führten. Eine anschließend länger andauernde Ischämie, gefolgt von Reperfusion, resultierte dadurch in geringerem Zellschaden [10]. Diese Intervention wurde weiterentwickelt, wodurch mittlerweile drei Arten der Konditionierung bekannt sind:

- IPC,
- „ischemic postconditioning“ (IPostC),
- RIC.

Beim IPostC wird nach Beginn der Reperfusion diese immer wieder für kurze Zeit unterbrochen, resultierend in wiederholten kurzen Phasen von Ischämie des geschädigten Gewebes [11]; beim RIC werden die Ischämie- und Reperfusionsszyklen an einem gänzlich anderen Gewebe durchgeführt, z. B. an der oberen oder unteren Extremität (Abb. 1 zeigt ein gängiges RIC-Protokoll) [12].

„Remote ischemic conditioning“

Binahe eine Dekade nach der Erstbeschreibung des IPC fanden Przyklenk et al. die ersten Hinweise darauf, dass die Konditionierungszyklen auch Gewebeareale schützen können, die weiter entfernt liegen als jenes Gewebe, an dem die Zyklen durchgeführt wurden. Dies führte folglich zur Frage, ob ein bestimmter übertragbarer Faktor für die kardioprotektive Wirkung verantwortlich ist [13]. Dieses Konzept, dass durch das Herbeiführen von kurzen Phasen von Ischämie und Reperfusion an einem Gewebe ein anderes, weiter entfernt liegendes Gewebe geschützt werden kann, wurde zum heute bekannten RIC weiterentwickelt. Dabei werden mit Hilfe einer Blutdruckmanschette die Ischämie- und Reperfusionsszyklen an einer der Gliedmaßen durchgeführt (Ischämie und Reperfusion für sämtliche Gewebe der Gliedmaße), um z. B. das Myokard zu schützen [14].

Obwohl das komplexe pathophysiologische System, welches dem RIC zugrunde liegt, bis jetzt noch nicht vollständig entschlüsselt wurde, konnten zahlreiche essenzielle Bestandteile erforscht werden. Im Speziellen stellte man sich die Frage, wie es zur Übertragung des kardioprotektiven Signals kommt und ob ein spezieller

Faktor bzw. ein bestimmtes Molekül dafür verantwortlich ist. Unterteilt man das Konzept des RIC, besteht es aus folgenden drei Schritten (Abb. 2):

1. Entstehung des kardioprotektiven Faktors durch mehrere kurze Phasen von Ischämie und Reperfusion;
2. Übertragung dieses Faktors zu jenem Gewebe, welches Schutz widerfährt;
3. Wirkung des Faktors am Endorgan.

Entstehung des kardioprotektiven Faktors

Für die Entstehung des kardioprotektiven Signals dürften intakte Nervenbahnen in jenem Gewebe, in welchem die Zyklen durchgeführt werden, von entscheidender Bedeutung sein. Dies zeigt sich insbesondere in Versuchen, bei denen die neuronalen Bahnen durchtrennt wurden, bzw. beim Vorhandensein einer die Nervenbahnen schädigenden Erkrankung, wie z. B. der diabetischen Neuropathie. Versuche unter solchen Umständen zeigten keine Reduktion des Zellschadens [15–17]. Dass nicht der Diabetiker an sich verantwortlich für den ausbleibenden kardioprotektiven Effekt ist, sondern der durch ihn verursachte Nervenschaden, zeigt sich im direkten Vergleich. Der gleiche kardioprotektive Effekt kann mit dem Serum von an Diabetes erkrankten Patienten erzielt werden (im Vergleich zu jenem Serum von Personen, die nicht an Diabetes erkrankt sind), nicht aber mit jenem von Patienten, bei denen es schon zur Entstehung einer diabetischen Neuropathie gekommen ist [16]. Die Wichtigkeit des Nervensystems wird außerdem durch Experimente untermauert, in denen durch eine direkte Stimulation von Nervenbahnen ein ähnlicher kardioprotektiver Effekt erzielt werden konnte. Beispiele stellen der Nervus femoralis oder aber auch die Aktivierung von C-Fasern durch die Behandlung mit topischem Capsaicin dar [15]. In diesem ersten Schritt des RIC zeigten sich aber vor allem die parasympathischen Fasern von entscheidender Bedeutung. So erzielt man durch die Aktivierung des Nervus vagus während einer Ischämie, aber nicht nach bereits begonnener Reperfusion einen ähnlichen kardioprotektiven Effekt [18]. Dies wurde

auch durch die Aktivierung von parasympathischen Gebieten im zentralen Nervensystem, dem Nucleus dorsalis nervi vagi („dorsal motor nucleus of the vagus nerve“, DVMN) gezeigt. In einem aufwändigen Versuch wurden die Zellen des DVMN gezielt stummgeschaltet. Die durch ein RIC vermittelte Kardioprotektion, welche sich in der Kontrollgruppe nach wie vor zeigte, konnte in der Interventionsgruppe nicht nachgewiesen werden. In einem zweiten Versuchsaufbau wurde der DVMN direkt stimuliert. Ohne einen zusätzlichen Reiz durch ein RIC kam es ebenso zu einem Schutz der Kardiomyozyten [19]. Diese Ergebnisse untermauern die Wichtigkeit des Nervensystems im Zusammenhang mit dem RIC, allen voran die des Nervus vagus.

Transfer des kardioprotektiven Signals

In Anbetracht der bisher publizierten Daten deutet vieles auf die Existenz eines im Blut zirkulierenden und übertragbaren kardioprotektiven Faktors (bzw. Faktoren) hin, welcher jedoch noch nicht genau bestimmt werden konnte. Dies konnte, unabhängig von den neuronalen Anteilen des RIC, durch Experimente an isolierten Tierherzen bewiesen werden. Dabei wurden Herzen unterschiedlicher Spezies isoliert und mit Serum perfundiert (in einem „isolierten Herzmodell“ werden Herzen kanüliert und mit Blut oder Puffer *ex vivo* perfundiert, wodurch hämodynamische Messungen unabhängig vom Spenderorganismus durchgeführt werden können). Das Serum stammte von Patienten oder Tieren, an denen zuvor RIC-Zyklen durchgeführt wurden. Durch die Verwendung des Serums konnten anschließend im isolierten Herzen erzeugte Infarkte in ihrer Größe gemindert werden, verglichen mit Kontrollgruppen, die Serum von Patienten oder Tieren erhielten, die keine RIC-Zyklen durchgemacht hatten [15, 16, 20]. Das Serum von Patienten, die einem RIC-Reiz ausgesetzt waren, zeigt auch deutliche Unterschiede in der Proteinexpression. So kommt es mit jedem Zyklus zu einer veränderten Proteinregulierung. Hochregulierte Proteine zeigen das größten Ausmaß

15 min nach dem letzten Zyklus, niederregulierte Proteine zeigen das größte Ausmaß etwa 24 h nach dem letzten RIC-Zyklus. [21]. Neuronale Bahnen scheinen zwar in der Entstehung des kardioprotektiven Signals durch das RIC eine wesentliche Rolle zu spielen, nicht jedoch bei der Übermittlung. Den Beweis hierfür erbrachten Experimente mit transplantierten Herzen, die *per se* keine nervale Verbindung zum Spender haben. Auch in diesen transplantierten Herzen können ischämisch bedingte Gewebeschäden durch ein RIC reduziert werden [22]. Interessanterweise dürfte es auch eine Art Gedächtnis für das RIC geben. Führt man ein RIC vor der Explantation des Herzens mit anschließender Perfusion am isolierten Herzmodell durch, ist es im Vergleich zu Herzen ohne RIC widerstandsfähiger gegenüber Infarkten [23].

Fasst man die oben beschriebenen Ergebnisse zur die Initiierung und Übertragung des kardioprotektiven Signals zusammen, kann man die Entstehung eines humoralen Faktors in Abhängigkeit des Nervensystems vermuten [15]. Viele Moleküle, von denen man ursprünglich annahm, sie wären für das RIC verantwortlich, standen über die Jahre im Mittelpunkt der Forschung. Darunter finden sich beispielsweise Opiode [24, 25] und Adenosin [26, 27], jedoch konnten keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden. Versuche, bei denen man nach Durchführung des RIC Serum gewonnen und mit kleinporigen Membranen gefiltert hat, legten letztendlich den Schluss nahe, dass es sich bei dem vermuteten Faktor aller Wahrscheinlichkeit nach um ein hydrophobes Molekül mit einer Größe von weniger als 15–30 kDa handelt [20].

Wirkung

In den vergangenen fünf Jahrzehnten wurden viele verschiedene Faktoren des IRS entschlüsselt. Dazu gehören verschiedene Ionenkanäle, reaktive Sauerstoffspezies (ROS), ein starker inflammatorischer Reiz sowie auch die endotheliale Dysfunktion. All diese Faktoren zusammen bilden unser heutiges Verständnis dieser komplexen Pathophy-

Herz 2017 · 42:565–572 DOI 10.1007/s00059-016-4490-9

© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

P. M. Haller · A. Kiss · J. Wojta · B. K. Podesser · K. Huber

Kardioprotektion über den Arm? Wenn eine Blutdruckmanschette den Herzinfarkt verkleinert

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, allen voran der akute Myokardinfarkt, resultieren in erhöhter Morbidität und Mortalität in der europäischen Bevölkerung. Ein wesentlicher Aspekt des Myokardinfarkts ist der Ischämie- und Reperfusionsschaden, der sich durch ein Absterben von Herzmuskelzellen nach Reperfusion zeigt. Eine mögliche Therapie, diesem Schaden entgegenzuwirken, ist das zurzeit viel beforschte „remote ischemic conditioning“ (RIC). Dabei wird ein Gewebe (z. B. Skelettmuskel) kurzen Zyklen von Ischämie und Reperfusion ausgesetzt (z. B. 5 min Ischämie und 5 min Reperfusion), wodurch ein Organ (z. B. Herz) geschützt werden kann. Die diesem Phänomen zugrunde liegenden Mechanismen sind Bestandteil vieler Forschungsarbeiten und konnten bis

jetzt nicht vollständig entschlüsselt werden. Klinische Studien konzentrierten sich bisher hauptsächlich auf laborchemische und radiologische Parameter, wodurch viele Effekte des RIC bereits untersucht werden konnten. Nichtsdestotrotz fehlen zurzeit große Studien, die einen möglichen Effekt auf die Mortalität genauer untersuchen. Dieser Review soll eine Einführung in das RIC geben und den derzeitigen Wissensstand zu den Pathomechanismen sowie den klinischen Studien zusammenfassen.

Schlüsselwörter

Ischämische Fernkonditionierung · Ischämische Präkonditionierung · Kardioprotektion · Infarktgröße · Ischämie-/Reperfusionsschaden

Cardioprotection via the arm? How a blood pressure cuff decreases infarct sizes

Abstract

Cardiovascular diseases and especially myocardial infarctions are responsible for a high morbidity and mortality throughout Europe. An essential aspect of myocardial infarction is ischemia/reperfusion injury which represents the necrosis of myocytes following reperfusion. One possible option to counteract ischemia/reperfusion injury is the much researched process of remote ischemic conditioning (RIC), whereby a certain tissue (e.g. skeletal muscle) is subjected to several cycles of short periods (e.g. 5 min) of ischemia and reperfusion and leads to the protection of another organ (e.g. the heart). Despite substantial efforts to elucidate the underlying mechanisms during

the last decades, this phenomenon is not yet completely understood. Clinical studies mainly concentrated on laboratory and radiological parameters, which led to better understanding of RIC; however, large clinical studies evaluating the possible influence on mortality are still lacking. This review article provides an introduction to RIC and summarizes the current understanding of known pathomechanisms and the results of important clinical studies.

Keywords

Remote ischemic conditioning · Ischemic preconditioning · Cardioprotection · Infarct size · Ischemia reperfusion injury

siologie. Kurz zusammengefasst, führt ein Stopp der Blut- und somit auch der Sauerstoffversorgung, gefolgt von einer Wiederherstellung der Perfusion, zu

- oxidativem Stress [28] durch die Entstehung von ROS, die wiederum selbst zur weiteren Radikalbildung beitragen [29];
- einer Störung des intrazellulären Kalziumhaushalts mit der Folge einer Überladung der Zellen [30];

- einer schnellen Wiederherstellung des intrazellulären pH-Wertes (von sauren Werten während der Ischämie zu physiologischen Werten durch die Reperfusion), welche selbst zu einem Schaden führt (sog. pH-Paradox, zusammengefasst durch Lemasters [33]);
- einem starken inflammatorischen Reiz, der insbesondere durch die Aktivierung von neutrophilen Gra-

nulozyten entsteht (zusammengefasst durch Vinten-Johansen [31]).

Die genannten Veränderungen interagieren miteinander und führen gemeinsam zur Öffnung der „mitochondrial permeability transition pore“ (MPTP), eines unselektiven Kanals für kleine Proteine in der Mitochondrienmembran [32]. Das Öffnen führt zu einem ungezielten Einstrom von Bestandteilen des Zytoplasmas in die Mitochondrien und resultiert in einem Zusammenbruch des elektrochemischen Potentials der innersten Mitochondrienschicht. In weiterer Folge kommt es zum Efflux von mitochondrialen Proteinen in das Zytosol, darunter auch Cytochrom C, wodurch die Caspasekaskade aktiviert wird und der Zelltod eintritt [32–34].

Die Entschlüsselung des RIC zeigt sich aufgrund seiner Komplexität besonders schwierig, da es auch Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Formen der Konditionierung zu geben scheint. Im nachfolgenden Abschnitt wird daher nicht nur das RIC behandelt, sondern auch das IPC.

Murry et al. schlussfolgerten bei der Entdeckung des IPC, dass die Reduktion der Infarktgrößen auf Basis einer reduzierten metabolischen Leistung der Zellen (im Sinne eines reduzierten Verbrauchs der energiereichen Phosphate) zustande kommt und es dadurch auch zu einer verminderten Anhäufung von Kataboliten kommt [10, 35]. Bis heute ist eine Vielzahl von möglichen Wirkungsmechanismen erforscht worden, und es zeigten sich auch einige Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten der Konditionierung. Die Unterschiede beginnen bereits mit dem gestörten intrazellulären Kalziumhaushalt, hervorgerufen durch Ischämie und Reperfusion. Im Vergleich zu IPC hat RIC z. B. keinerlei Einfluss auf den Kalziumhaushalt [26]. Es zeigte sich aber auch, dass sich verschiedene Arten der Konditionierung miteinander verbinden lassen, so z. B. das IPostC mit dem RIC [36], und dass der kardioprotektive Effekt dadurch sogar verstärkt werden konnte. Dies wirft die Frage auf, ob die Kombination beider Verfahren zu einer Verstärkung desselben Signals führt oder ob die beiden

Arten der Konditionierung unterschiedliche Wirkungsmechanismen haben, die jedoch miteinander kombinierbar sind und zu einem verbesserten Schutz beitragen.

Heute weiß man auch über die Wichtigkeit von ATP (Adenosintriphosphat)-gesteuerten Kaliumkanälen (K_{ATP}) als Teil der Konditionierung Bescheid [12, 22]. Dabei dürften vor allem jene K_{ATP} , die sich in den Mitochondrien befinden, von entscheidender Bedeutung sein [23, 37]. Die oben erwähnte MPTP wird ebenfalls durch die Konditionierung wesentlich beeinflusst. Unabhängig von den K_{ATP} -Kanälen verzögert RIC auch das durch ROS vermittelte Öffnen der MPTP. Dieser Effekt ist abhängig von Signalwegen, für welche die Proteinkinase epsilon und eine Stickstoffmonoxidsynthase erforderlich sind [26]. Ebenso involviert in das RIC ist Connexin 43. Dieses Transmembranprotein aus der Gruppe der „gap junctions“ findet sich in Zellmembranen, im Sarkolemm und in den Mitochondrien und ist nach Ischämie und Reperfusion durch das RIC besser erhalten [38]. Dabei steht jedoch nicht die Funktion als interzelluläres Signalmolekül im Vordergrund [39], sondern die Aktivität in den Mitochondrien [40]. Der Gasotransmitter Stickstoffmonoxid (NO) spielt ebenso eine Rolle im RIC [41]. Höhere Konzentrationen von NO während Ischämie und Reperfusion wurden in Herzen nachgewiesen, die einem RIC-Reiz ausgesetzt waren [42], und es scheint, dass auch zirkulierendes NO ein Bestandteil des kardioprotektiven Mechanismus des RIC ist [43]. Zusätzlich hat NO auch Effekte auf das bereits erwähnte Connexin 43 [40].

Auf der Suche nach den intrazellulären Signalwegen zur Verhinderung des Zelluntergangs wurde der sog. „RISK pathway“ beschrieben. Dieser besteht aus Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), Akt (Proteinkinase B) und den p42/p44-extrazellulärsignalregulierten Kinasen 1 und 2 (ERK-1/2). Eine Phosphorylierung und damit Aktivierung von RISK, als Antwort auf einen kardioprotektiven Mechanismus zu Beginn der Reperfusion, reduziert den Reperfusionsschaden signifikant (Hausenloy und Yellon bieten eine genaue Beschreibung von RISK

[44]). Nachweislich stellt die RISK-Aktivierung einen entscheidenden Bestandteil für das IPC [45] sowie für das IPostC [46] dar. Bezüglich einer Involvierung von RISK in das RIC gibt es noch keine genaue Datenlage [36, 47]. Ein zweites System der Protektion, der sog. „SAFE („survivor activating factor enhancement“) pathway“, ist ebenso involviert in das „conditioning“. SAFE fasst die Signalkaskade, bestehend aus TNF (Tumornekrosefaktor)- α , dem Transkriptionsfaktor STAT3 („signal transducer and activator of transcription 3“) und dem Rezeptorsubtyp von TNF- α zusammen (erklärt durch Lecour [48]). Experimente mit STAT3-Knockout-Mäusen zeigen, dass der Transkriptionsfaktor wesentlich für das IPC ist und es ohne ihn zu keinem Schutz für das Herz kommt [49]. In diesem Zusammenhang wurde auch Apolipoprotein A1 (ApoA1) als Signalmolekül für RIC überlegt [50]. Die Applikation von ApoA1 führt nämlich zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße und wird durch die Blockierung von RISK und SAFE gehemmt [51]. Interessanterweise zeigten jedoch Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen hatten und bei denen RIC angewendet worden ist, eine höhere Aktivierung von STAT5 während der Reperfusion [52]. Überlegt wird auch eine Verbindung zwischen den beiden Signalwegen RISK und SAFE [36].

Wie die bereits erwähnte unterschiedliche Proteinexpression im Serum durch das RIC [21] ändert sich auch das Expressionsmuster im Herzen [53]. Dieses zeigt einerseits eine Hochregulierung von Proteinen, die bekannte zellprotektive Eigenschaften aufweisen, und andererseits kommt es zur Unterdrückung von proinflammatorischen Genen. Besonders betroffen sind jene Gene, die für die Aktivierung von Leukozyten verantwortlich sind. Somit kann der Entzündungsreiz durch ein RIC reduziert werden [54]. Interessanterweise können die kardioprotektiven Effekte des RIC bis zu 48 h andauern. In diesem sog. späten oder zweiten Fenster des RIC kommt es unter anderem zu einer Hochregulierung von Interleukin 1 [55] und ebenso zu einer verminderten Expression von entzündungsfördernden Genen, die unter

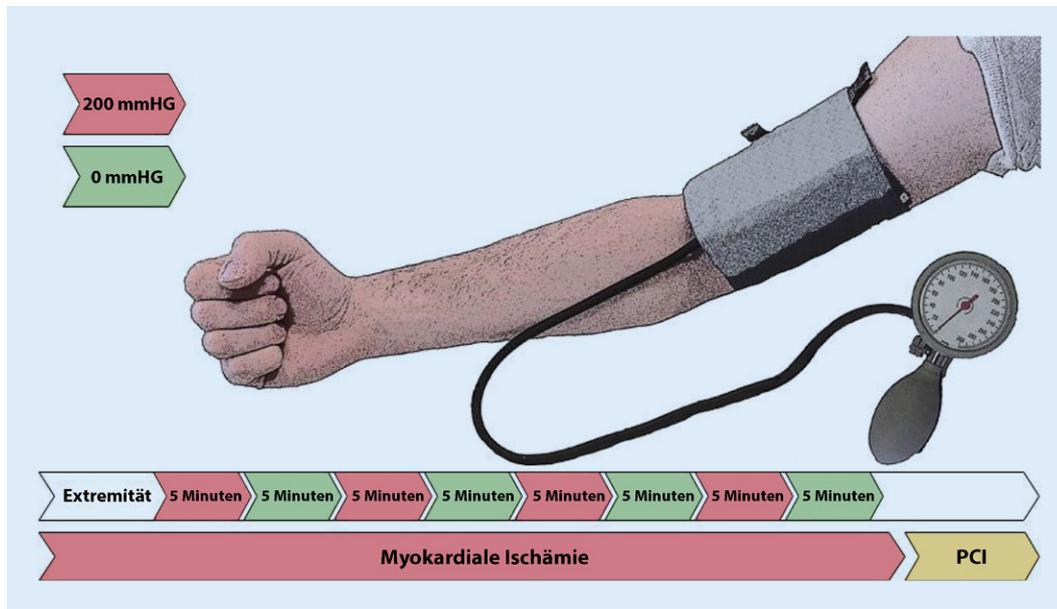


Abb. 1 ◀ Ablauf eines gängigen RIC („remote ischemic conditioning“)-Protokolls: Eine Blutdruckmanschette wird am Oberarm angelegt und für 5 min auf 200 mmHg (bzw. 15 mmHg über systolischem Blutdruck) aufgeblasen. Danach wird für 5 min die Perfusion in der Extremität wiederhergestellt. Dieser Zyklus wiederholt sich insgesamt 3- bis 4-mal. Im Falle eines „remote ischemic preconditioning“ (PerC) passiert dies nach Beginn der myokardialen Ischämie, aber noch vor Reperfusionstherapie (Herzkathetertherapie (Herzkatheterdraht passiert die „culprit lesion“))

anderem verantwortlich für die Rekrutierung von Leukozyten oder auch Komplexen von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten sind [54].

Klinische Testung

Der Schritt, eine experimentelle Technik in der täglichen klinischen Anwendung zu etablieren, ist ein schwieriger Prozess. Aus Sicht eines Kardiologen betrifft dies vor allem das IPC, da es vor Beginn der Ischämie durchgeführt werden muss. Dies wird am besten anhand des akuten MCI ersichtlich. Das RIC ist aufgrund seiner simplen Anwendung erheblich vielversprechender, da es lediglich mittels einer herkömmlichen Blutdruckmanschette durchgeführt werden kann. Obwohl viele experimentelle Studien gute Ergebnisse für diesen starken körpereigenen Mechanismus zeigten, gibt es zahlreiche Faktoren, welche das „conditioning“ beeinflussen und in weiterer Folge auch wieder dessen Wirkung schwächen oder sogar rückgängig machen. Zu diesen Faktoren und Substanzen zählen unter anderem K_{ATP} -Kanal-Inhibitoren (z. B. Glibenclamid [22], Naloxon [20] oder auch Propofol [15, 56]), die alle für ihren negativen Einfluss auf das RIC bekannt sind und dieses entweder in der Entstehung, in der Übertragung oder in seiner Wirkung beeinträchtigen.

Dadurch verkompliziert sich auch die klinische Anwendbarkeit des RIC.

Im Jahr 2010 wurde das RIC erstmals in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie durch Bøtker et al. an Patienten mit akutem MCI getestet [14]. Per Definition wurde ein „remote ischemic preconditioning“ (PerC; [12]) angewandt, da die RIC-Zyklen nach Beginn der Ischämie, aber noch vor Beginn der Reperfusion durchgeführt wurden. Das PerC wurde bereits während des Rettungstransports der Patienten zum Herzkatheterzentrum begonnen, wodurch auch die Einfachheit der Anwendung unterstrichen werden konnte. Primärer Endpunkt der Studie war der durch zwei SPECT („single photon emission computed tomography“)-Untersuchungen (kurz nach Reperfusion sowie 30 Tage danach) ermittelte „myocardial salvage index“ (MSI). Er gibt die Infarktgröße in Relation zur „area at risk“ (AAR: gesamtes Myokard, welches durch den Gefäßverschluss betroffen ist) an. Für 142 Patienten (PerC: 73, Kontrollgruppe: 69) wurde der primäre Endpunkt errechnet, und als Ergebnis konnte eine signifikante Verbesserung des MSI durch die Anwendung des PerC zusätzlich zur perkutanen koronaren Intervention (PCI) gezeigt werden [14]. In dieser Studie zeigte sich auch, dass insbesondere Infarkte, die ihren Ursprung in einer Läsion des Ramus intervent-

ricularis anterior (RIVA, synonym zu „left anterior descendens artery“ [LAD]) haben, bzw. sehr große Infarkte (AAR $\geq 35\%$ des linken Ventrikels) von einer Kombination aus PerC und primärer PCI profitieren. Die linksventrikuläre Funktion 30 Tage nach MCI war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht [57].

Andere Studien hatten als primären Endpunkt die tatsächliche Infarktgröße, gemessen mit MRI („magnetic resonance imaging“), und zeigten ebenso bessere Ergebnisse für das RIC [11, 58]. Und auch bei Patienten mit elektiver PCI konnten durch die Anwendung des RIC die Troponinwerte und ein mögliches ischämiebedingtes Unwohlgefühl während der PCI reduziert werden [59].

Von entscheidender Bedeutung für die breite klinische Anwendung des RIC wären Daten, die auch eine Verbesserung bei klinischen (harten) Endpunkten zeigen würden, beispielsweise ein verbessertes Langzeitüberleben. Diese Studien, welche nämlich auch aus statistischer Sicht für solch eine Aussage geeignet wären, fehlen aktuell noch im kardiologischen Bereich. Dennoch zeigen die bisher publizierten (statistisch aber nicht dafür gedachten) Studien vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf eine Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten („major adverse cardiovascular events“, MACE), beispielsweise nach akutem MCI (Nach-

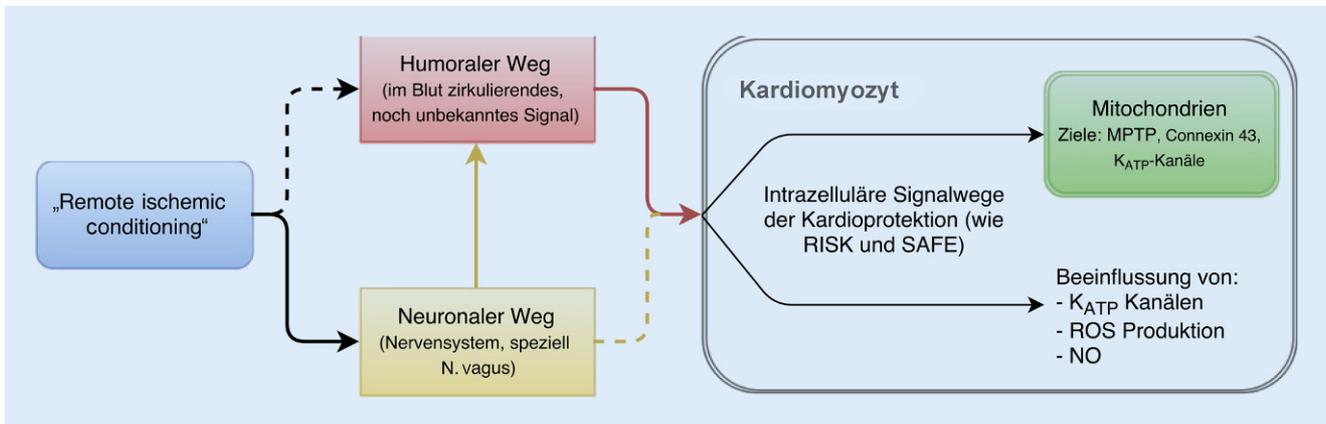


Abb. 2 ▲ Signalweg des RIC („remote ischemic conditioning“; durchgezogene Linien durch aktuelle Literatur bestätigte Signalwege, unterbrochene Linien mögliche Signalwege, die durch die Literatur aktuell nicht bestätigt oder noch nicht gänzlich ausgeschlossen sind): Intrazellulär werden verschiedene Signalkaskaden aktiviert (z. B. RISK und SAFE), welche die genannten intrazellulären Ziele modulieren (K_{ATP} -Kanäle ATP [Adenosintriphosphat]-abhängige Kaliumkanäle, MPTP „mitochondrial permeability transition pore“, ROS reaktive Sauerstoffradikale, RISK „reperfusion injury salvage kinase pathway“, SAFE „survivor activating factor enhancement pathway“, NO Stickstoffmonoxid)

verfolgung der Patienten aus der oben erwähnten Studie von Bøtker et al.; [60] oder nach elektiver PCI [61].

Bis dato wurden auch mehrere Metaanalysen, welche die Infarktgrößen nach RIC untersuchten, publiziert [62, 63]. Eine der größten ist jene von Le Page et al., in welcher insgesamt 5317 Patienten aus 53 Studien inkludiert wurden, die einer PCI, einem herzchirurgischen oder einem großen gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen worden sind. Die Analyse zeigte, dass es in den RIC-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion der kardialen Biomarker Troponin und CK-MB („creatine kinase, muscle-brain type“), gemessen als „area under the curve“ (AUC) bzw. als „peak value“, kam. In einer Subanalyse mit jedoch weit geringerer Patientenzahl kam es zu einer signifikanten Reduktion der Langzeit-MACE-Rate (>1 Jahr nach RIC), der Gesamtsterblichkeit sowie des Auftretens neuer MCI [63].

Es ist generell zu berücksichtigen, dass alle erwähnten Studien, auch jene, die in der Metaanalyse von Le Page ausgewertet wurden, klinische Endpunkte nur sekundär untersucht hatten und daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Folglich waren die Erwartungen vor der Veröffentlichung zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer und Sham-kontrollierter Studien, welche das RIC bei herzchirurgischen Patienten untersuchte, sehr hoch. ERRICA

(1612 Patienten) untersuchte als primären Endpunkt eine Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nichttödlichem MCI, koronarer Revascularisation oder Auftreten eines Infarkts 12 Monate nach Randomisierung [64]. RIPHeart (1403 Patienten) untersuchte ebenfalls einen primären kombinierten Endpunkt aus Tod, MCI, Infarkt oder akutem Nierenversagen [65]. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen kamen beide Studien zu dem Schluss, dass das RIC keinerlei Vorteile in Bezug auf die untersuchten Endpunkte brachte. Retrospektiv betrachtet, könnte allerdings Propofol Einfluss auf die Effektivität des RIC gehabt haben [56], da bei den angewendeten anästhesiologischen Verfahren ein sehr häufiger Gebrauch von Propofol nachweisbar war. So wurde in der RIPHeart-Studie jeder Patient per Studienprotokoll mit Propofol anästhesiert [65], und in ERRICA gab es eine Minderheit von etwa 6 % der Patienten, die kein Propofol erhielten [64]. Dieser Umstand wurde auch von anderen Autoren kritisiert [66].

Ungeachtet der Tatsache, dass die aktuell verfügbare Literatur nach wie vor keine definitive Aussage über eine breitere klinische Anwendung des RIC machen kann, hat keine der durchgeführten Studien schwerwiegende Schäden oder unerwünschte Nebenwirkungen durch das RIC gezeigt. [14, 56, 57, 59–61, 64, 65]. Zwei prospektive, multizentri-

sche, randomisierte und kontrollierte Studien rekrutieren aktuell Patienten, um klinische Endpunkte im Rahmen einer Anwendung des RIC bei MCI-Patienten zu untersuchen. Beide Studien sind auch aus statistischer Sicht in Bezug auf die Patientenzahl dafür geeignet. CONDI2 (NCT01857414) wird bei 4300 Patienten als primären Endpunkt die kardiale Mortalität innerhalb eines Jahres nach MCI untersuchen, und ERIC-PPCI (NCT02342522) wird einen kombinierten Endpunkt (kardiale Mortalität und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz) bei 2000 Patienten untersuchen. Diese Ergebnisse werden mehr Aufschluss über den klinischen Nutzen des RIC geben und dürfen mit Spannung erwartet werden.

Fazit

- Zusammenfassend kann das RIC als starker körpereigener Mechanismus beschrieben werden, der uns vor dem IRS, wie er beispielsweise im akuten MCI oder auch bei herzchirurgischen Eingriffen vorkommt, schützen kann.
- In mehreren experimentellen und klinischen Studien konnten die positiven Wirkungen des RIC im Sinne einer Reduktion der Infarktgrößen nachgewiesen werden.
- Bis heute konnten viele Aspekte des komplexen pathophysiologischen Systems, welches sich hinter dem

RIC verbirgt, beleuchtet werden, ohne jedoch zu einer vollständigen Klarheit über deren Bedeutung zu gelangen.

- **Verschiedene Moleküle und Rezeptoren scheinen im RIC eine große Rolle zu spielen. Neben der „Einzelfaktoren“-Theorie könnte das RIC auch ein interaktives System darstellen, in welchem viele Bestandteile nicht nur miteinander agieren, sondern auch auf Interaktion angewiesen sind.**
- **Aktuell fehlt es aber noch an großen klinischen Endpunktstudien, die eine Verbesserung durch RIC im kardiologischen Bereich zeigen. Daher kann man derzeit auch noch keine generelle Empfehlung für den klinischen Einsatz des RIC geben.**
- **Vieles spricht dafür, dass das RIC prinzipiell klinisch anwendbar und bedeutsam sein könnte, wenn es in Situationen mit stark limitierten Ressourcen, wie z. B. während eines Patiententransports im Rettungswagen [14] oder mittels Ambulanzflugzeug [67], eingesetzt werden kann.**

Korrespondenzadresse

Dr. P. M. Haller

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital Wien
Montleartstraße 37, 1160 Wien, Österreich
paul.haller@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. B. K. Podesser

Department für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
bruno.podesser@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.M. Haller, A. Kiss, J. Wojta, B.K. Podesser und K. Huber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern

Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (2013) Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J* 34(39):3017–3027
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012) European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, European Society of Cardiology, Brussels, Sophia Antipolis
- Buja LM (2005) Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 14(4):170–175
- Crossman DC (2004) The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart* 90(5):576–580
- Jennings RB, Reimer KA (1991) The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 42:225–246
- Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr., Reimer KA (1990) Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 82(3 Suppl):II2–12
- Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H (1960) Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 70:68–78
- Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *New Engl J Med* 357(11):1121–1135
- Chambers DJ, Fallouh HB (2010) Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 127(1):41–52
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74(5):1124–1136
- Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy C et al (2013) Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Jacc Cardiovasc Interv* 6(10):1055–1063
- Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, Shimizu M, Li J, Cheung M et al (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):H1883–H1890
- 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
- Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Klotto AK, Terkelsen CJ 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
- Redington KL, Disenhouse T, Strantzias SC, Gladstone R, Wei C, Tropak MB et al (2012) Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol* 107(2):241
- Jensen RV, Stottrup NB, Kristiansen SB, Botker HE (2012) Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol* 107(5):285
- Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ (2010) The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 105(5):651–655
- Shinlapawattayatorn K, Chinda K, Palee S, Surin-kaew S, Kumfu S, Kumphune S et al (2014) Vagus nerve stimulation initiated late during ischemia, but not reperfusion, exerts cardioprotection via amelioration of cardiac mitochondrial dysfunction. *Heart Rhythm* 11(12):2278–2287
- Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, Gilbey MP, Spyker KM, Teschemacher AG et al (2012) Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res* 95(4):487–494
- Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E et al (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
- Hepponstall M, Ignjatovic V, Binos S, Monagle P, Jones B, Cheung MH et al (2012) Remote ischemic preconditioning (RIPC) modifies plasma proteome in humans. *PLOS ONE* 7(11):e48284
- Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK et al (2005) Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 79(12):1691–1695
- Kristiansen SB, Henning O, Kharbanda RK, Nielsen-Kudsk JE, Schmidt MR, Redington AN et al (2005) Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(3):H1252–H1256
- Weinbrenner C, Schulze F, Sarvary L, Strasser RH (2004) Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovasc Res* 61(3):591–599
- Zhang SZ, Wang NF, Xu J, Gao Q, Lin GH, Bruce IC et al (2006) Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology* 105(3):550–556
- Turrell HE, Thaitirrot C, Crumbe H, Rodrigo G (2014) Remote ischemic preconditioning of cardiomyocytes inhibits the mitochondrial permeability transition pore independently of reduced calcium-loading or sarcKATP channel activation. *Physiol Rep* 2(11):e12231. doi:10.14814/phy2.12231
- Leung CH, Wang L, Nielsen JM, Tropak MB, Fu YY, Kato H et al (2014) Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation. *Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 28(1):7–17
- Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB (1973) Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 5(4):395–407
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ (2006) Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review. *Biochim Biophys Acta* 1757(5–6):509–517

30. Stone D, Darley-Usmar V, Smith DR, O'Leary V (1989) Hypoxia-reoxygenation induced increase in cellular Ca²⁺ in myocytes and perfused hearts: the role of mitochondria. *J Mol Cell Cardiol* 21(10):963–973
31. Vinten-Johansen J (2004) Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 61(3):481–497
32. Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y et al (1998) The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1366(1–2):177–196
33. Abdallah Y, Kasseckert SA, Iraqi W, Said M, Shahzad T, Erdogan A et al (2011) Interplay between Ca²⁺ cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes. *J Cell Mol Med* 15(11):2478–2485
34. Ruiz-Meana M, Abellan A, Miro-Casas E, Garcia-Dorado D (2007) Opening of mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca²⁺ overloaded cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol* 102(6):542–552
35. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB (1990) Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 66(4):913–931
36. Tamarelle S, Mateus V, Ghaboura N, Jeanneteau J, Croue A, Henrion D et al (2011) RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning. *Basic Res Cardiol* 106(6):1329–1339
37. Moses MA, Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H, Huang N, Zair M et al (2005) Mitochondrial KATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(2):H559–H567
38. Brandenburger T, Huhn R, Galas A, Pannen BH, Keitel V, Barthel F et al (2014) Remote ischemic preconditioning preserves Connexin 43 phosphorylation in the rat heart in vivo. *J Transl Med* 12:228
39. Li X, Heinzel FR, Boengler K, Schulz R, Heusch G (2004) Role of connexin 43 in ischemic preconditioning does not involve intercellular communication through gap junctions. *J Mol Cell Cardiol* 36(1):161–163
40. Soetkamp D, Nguyen TT, Menazza S, Hirschhauser C, Hendgen-Cotta UB, Rassaf T et al (2014) S-nitrosation of mitochondrial connexin 43 regulates mitochondrial function. *Basic Res Cardiol* 109(5):433
41. Kiss A, Tratsiakovich Y, Gonon AT, Fedotovskaya O, Lanner JT, Andersson DC et al (2014) The role of arginase and rho kinase in cardioprotection from remote ischemic preconditioning in non-diabetic and diabetic rat in vivo. *PLoS ONE* 9(8):e104731
42. Kang SW, Kim OK, Seo B, Lee SH, Quan FS, Shin JH et al (2013) Simultaneous, real-time measurement of nitric oxide and oxygen dynamics during cardiac ischemia-reperfusion of the rat utilizing sol-gel-derived electrochemical microsensors. *Anal Chim Acta* 802:74–81
43. Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Heusch G, Kelm M (2014) Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res* 114(10):1601–1610
44. Hausenloy DJ, Yellon DM (2004) New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 61(3):448–460
45. Hausenloy DJ, Tsang A, Mocanu MM, Yellon DM (2005) Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(2):H971–H976
46. Sivaraman V, Mudalagiri NR, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Yap J et al (2007) Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic Res Cardiol* 102(5):453–459
47. Skyschally A, Gent S, Amanakis G, Schulte C, Kleinbongard P, Heusch G (2015) Cross-species transfer of protection by remote Ischemic preconditioning with species-specific myocardial signal transduction by reperfusion injury salvage kinase and survival activating factor enhancement pathways. *Circ Res* 117(3):279–288
48. Lecour S (2009) Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? *J Mol Cell Cardiol* 47(1):32–40
49. Suleman N, Somers S, Smith R, Opie LH, Lecour SC (2008) Dual activation of STAT-3 and Akt is required during the trigger phase of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 79(1):127–133
50. Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Beseme O, Chwaszyniak M, Tamarelle S, Lamon D et al (2013) Apolipoprotein a-1 is a potential mediator of remote ischemic preconditioning. *PLOS ONE* 8(10):e77211
51. Kalakech H, Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Tamarelle S, Letourneil F, Macchi L et al (2014) RISK and SAFE signaling pathway involvement in apolipoprotein A-I-induced cardioprotection. *PLoS ONE* 9(9):e107950
52. Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, Peters J, Jakob H, Thielmann M (2012) STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans: short communication. *Circ Res* 110(1):111–115
53. Konstantinov IE, Arab S, Li J, Coles JG, Boscarino C, Mori A et al (2005) The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130(5):1326–1332
54. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V et al (2004) The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 19(1):143–150
55. Cai ZP, Parajuli N, Zheng X, Becker L (2012) Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10. *Basic Res Cardiol* 107(4):277
56. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G et al (2012) Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(1):30–38
57. Munk K, Andersen NH, Schmidt MR, Nielsen SS, Terkelsen CJ, Sloth E et al (2010) Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty: impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT. *Circ Cardiovasc Imaging* 3(6):656–662
58. White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA et al (2015) Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 8(1 Pt B):178–188
59. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG et al (2009) Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP) study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 119(6):820–827
60. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, Schmidt M et al (2014) Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 35(3):168–175
61. Davies WR, Brown AJ, Watson W, McCormick LM, West NE, Dutka DP et al (2013) Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 6(3):246–251
62. Haji Mohd YNA, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE (2013) The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 186(1):207–216. doi:10.1016/j.jss.2013.09.006
63. Le Page S, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Prunier F (2015) Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Basic Res Cardiol* 110(2):11
64. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S et al (2015) Remote Ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 373(15):1408–1417
65. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C et al (2015) A Multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 373(15):1397–1407
66. Heusch G, Gersh BJ (2015) ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *Eur Heart J* 37(2):200–202. doi:10.1093/eurheartj/ehv606
67. Martin-Gill C, Wayne M, Guyette FX, Olafiranye O, Toma C (2015) Feasibility of remote ischemic preconditioning during air medical transport of STEMI patients. *Prehosp Emerg Care* 20(1):82–89. doi:10.3109/10903127.2015.1056894