

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Reißfelder)

Ischämische Fernpräkonditionierung („Remote Ischemic Preconditioning“, RIPC) versus „sham“-Kontrolle zur Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate nach Ösophagusresektion bei Ösophaguskarzinom: Eine prospektive, randomisiert-kontrollierte, 3-fach verblindete, klinische Phase III Monocenter Pilot-Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Hannah Lisa Brodrecht

aus
Herrenberg
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdt
Referentin: Prof. Dr. med. Julia Hardt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Epidemiologie und Klinik des Ösophaguskarzinoms	1
1.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms	2
1.3 Anastomoseninsuffizienz.....	3
1.4 Ischämische Fernpräkonditionierung (RIPC).....	9
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.2 Studienpopulation.....	18
2.3 Randomisierung und Verblindung	19
2.4 Studienintervention.....	20
2.5 Chirurgisches Vorgehen	20
2.6 Datenerhebung.....	21
2.7 Primäre und Sekundäre Endpunkte	21
2.8 Statistische Verfahren	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Studienpopulation.....	25

3.2 Primärer Endpunkt: Anastomoseninsuffizienzrate	32
3.3 Sekundäre Endpunkte.....	33
4 DISKUSSION.....	39
4.1 Anastomoseninsuffizienz.....	39
4.2 Klinische Outcomes.....	41
4.3 Evaluierung der Machbarkeit einer multizentrischen Studie	42
4.4 HMGB1 und VEGF.....	43
4.5 Stärken und Limitationen der vorgelegten Studie.....	44
4.6 Hürden in der Translation von RIPC in die klinische Forschung	46
4.7 Ausblick.....	47
5 ZUSAMMENFASSUNG	49
6 LITERATURVERZEICHNIS	51
7 TABELLARISCHER ANHANG	58
8 LEBENSLAUF	60
9 DANKSAGUNG	61

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AI	Anastomoseninsuffizienz
ASA-Score	Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (Amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie)
BMI	Body Mass Index (Körpermaßindex)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECCG	Esophagectomy Complications Consensus Group
EndoVac	Endoluminale Vakuumtherapie
Hmgb1	Human mobility group box 1
ICP	Ischemic preconditioning (Lokale ischämische Prækonditionierung)
i-FABP	Intestinal fatty acid binding protein
IL	Interleukin
I/R	Ischämie/Reperfusion
NO	Stickstoffmonoxid
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
POD	Postoperativer Tag
RICP	Remote ischemic preconditioning (Ischämische Fernprækonditionierung)
TNF	Tumornekrosefaktor
UICC	Union international contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie und Klinik des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom ist die weltweit acht häufigste maligne Tumorerkrankung¹ und befällt die Speiseröhre sowie den gastroösophagealen Übergang. In Deutschland macht es mit einer Inzidenz von 7 547 etwa 1 % aller malignen Erkrankungen aus. Männer erkranken dreimal so häufig und mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren im Schnitt drei Jahre früher als Frauen.²

Histopathologisch unterscheidet man Adeno- und Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome entstehen meist auf Grundlage einer gastroösophagealen Refluxerkrankung mit Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, während Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms vor allem Noxen wie Rauchen, Alkohol und Strahlentherapie sind. Unter anderem durch die Zunahme des Body-Mass-Index (BMI) in der Bevölkerung sowie steigender Inzidenzen der gastroösophagealen Refluxerkrankung kommt es zu einem Anstieg der Inzidenzen insbesondere des Adenokarzinoms.² So überwiegt schon heute die Zahl der Adenokarzinome die der Plattenepithelkarzinome. In Zukunft ist mit einem weiteren Anstieg der Zahl der Erkrankten auch aufgrund der global wachsenden und alternden Bevölkerung zu rechnen³.

Klinisch apparent wird der Krebs erst in späteren Stadien und dann meist durch Symptome wie Dysphagie, Übelkeit und Inappetenz. Auch gastrointestinale Blutungen oder Gewichtsverlust können auf den Tumor aufmerksam machen. Bei Erstdiagnose befinden sich bereits zwei Drittel der Patient*innen in einem fortgeschrittenen Stadium (UICC II oder III)².

Unter anderem deshalb bleibt das Ösophaguskarzinom, trotz in den letzten Jahren stattgehabter Verbesserungen in Diagnostik und Therapie, eine der tödlichsten Krebserkrankungen weltweit. 3,4 % bzw. 1,3 % der Krebstodesfälle der Männer bzw. Frauen in Deutschland sind auf das Ösophaguskarzinom zurückzuführen. Somit ist es die acht häufigste² Krebstodesursache der Männer in Deutschland, weltweit liegt es auf Platz sechs¹. Nur 25 % der Erkrankten leben länger als 5 Jahre nach Diagnosestellung. Insbesondere im ersten Jahr nach Diagnose versterben etwa die Hälfte der Erkrankten.²

1.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Aufgrund des bei Diagnosestellung meist fortgeschrittenen Tumorstadiums haben sich multimodale Therapiekonzepte als Goldstandard etabliert. Sowohl beim Adeno- als auch Plattenepithelkarzinom besteht in frühen Stadien (cT1) noch die Möglichkeit der endoskopischen Resektion. Infiltriert der Tumor die Muscularis propria (T2) stellt die chirurgische Resektion den zentralen Bestandteil der Therapie dar. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3, T4 oder N+) ist ein multimodales Vorgehen empfohlen. Durch eine präoperative Chemo- oder Radiochemotherapie kann beim Adenokarzinom eine Verkleinerung des Tumors mit Verbesserung der Operabilität erreicht werden. In einigen Fällen ist auch postoperativ eine Chemotherapie sinnvoll. Das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom kann ebenfalls durch eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender Operation, aber auch mittels alleiniger definitiver Radiochemotherapie behandelt werden.⁴

Die Ösophagusresektion mit regionaler Lymphadenektomie gilt als einer der komplexesten viszeralchirurgischen Eingriffe. Die Operation erfolgt als Zweihöhleneingriff, erfordert also sowohl den Zugang von abdominell als auch thorakal bzw. zervikal. Heute kann der Eingriff entweder komplett offen (Laparotomie und Thorakotomie), in einem Hybridverfahren (ein offener Zugang abdominell oder thorakal, kombiniert mit konventioneller bzw. roboter-assistierter Laparo-/Thorakoskopie) oder total-minimalinvasiv erfolgen. Neben dem Ösophagus werden auch die Lymphknoten des Abdomens und unteren Mediastinums reseziert (2-Feld-Lymphadenektomie).

Nach erfolgter Resektion wird die Passage des oberen Gastrointestinaltrakts in der Regel durch Bildung eines Schlauchmagens und Ösophagogastrostomie wiederhergestellt. Alternativ kommen ein Jejunum- oder Koloninterponat infrage. Zur Erstellung der Anastomose gibt es mehrere Möglichkeiten. Sie kann entweder End-zu-Seit, Seit-zu-Seit oder End-zu-End erfolgen sowie per Handnaht oder mithilfe von Klemmernahrtgeräten (engl. stapler) erstellt werden. Mehrere Studien und Metaanalysen ergaben in Hinsicht auf die Komplikationsrate, dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen (AI) und der postoperativen Morbidität bisher keine eindeutige Überlegenheit für eine der genannten Methoden. Nach einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von Kamarajah et al. gibt es Hinweise auf eine

geringere Rate an AI und Strikturen nach Seit-zu-Seit Anastomosen mittels linearer Stapler.⁵

Prinzipiell stehen zwei operative Methoden zur Wahl, die sich insbesondere in der Höhe der Anastomose unterscheiden: Die Operation nach Ivor-Lewis mit hochthorakaler Anastomose wird etwas häufiger angewandt als das Verfahren nach McKeown mit zervikaler Anastomose.⁶ Beide Methoden scheinen hinsichtlich der klinischen Sicherheit vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, in Metaanalysen konnte die Operation nach Ivor-Lewis in Bezug auf den postoperativen Krankenhausaufenthalt sowie Blutverlust jedoch Vorteile zeigen.⁷

Das Ösophaguskarzinom ist also eine häufige Erkrankung mit schlechter Überlebensaussicht. Die operative Therapie als zentrale Behandlungsoption ist komplex und risikoreich. Obwohl das Outcome der onkologischen Ösophagusresektion durch eine Vielzahl an Anpassungen in den letzten Jahrzehnten zwar deutlich verbessert werden konnte, liegt die Komplikationsrate selbst in high-volume Zentren noch immer bei 60 %.⁸ Auch da die Zahl der Erkrankten voraussichtlich weiter zunehmen wird, besteht Bedarf an einer Verbesserung der Therapie mit Erhöhung der Überlebensraten. Ansatz hierfür bietet die Reduktion einer der häufigsten und schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen der Ösophagusresektion: die Anastomoseninsuffizienz. Auf diese wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

1.3 Anastomoseninsuffizienz

1.3.1 Definition

Die Anastomoseninsuffizienz ist seit 2015 durch die Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) als Vollwanddefekt definiert, an dem die Speiseröhre, die Anastomose oder der Magenschlauch beteiligt sind. Sie kann anhand der erforderlichen Therapie in drei Schweregrade eingestuft werden: Eine Insuffizienz, welche rein konservativ behandelt wird, entspricht Grad I; ist eine endoskopische oder radiologische Intervention notwendig, liegt eine Insuffizienz Grad II vor. Im Falle einer chirurgischen Therapiebedürftigkeit handelt es sich um eine AI dritten Grades.⁹

Lange existierte keine einheitliche Definition für die Anastomoseninsuffizienz. Auch aus diesem Grund variieren die Angaben zur Inzidenz in einer Metaanalyse von Kamarajah et al zwischen 0 % und 49 %¹⁰. In einer aktuellen multizentrischen Studie der ECCG mit Daten von insgesamt 2 704 Resektionen aus 24 internationalen high-volume Zentren wurde eine Anastomoseninsuffizienzrate von 11,4 % ermittelt⁸. Da hier jedoch nur high-volume Zentren beteiligt waren, ist anzunehmen, dass die Rate in Kliniken mit geringerer Fallzahl und dementsprechend weniger Expertise höher liegt.

Die Verwendung einer einheitlichen Definition in allen zukünftigen Studien ist entscheidend, um verlässliche und vergleichbare Daten zu erhalten. Daher wird auch in dieser Studie die Einteilung nach ECCG angewandt.

1.3.2 Klinik

Nicht nur ist die Anastomoseninsuffizienz eine der häufigsten, sondern auch eine der schwerwiegendsten Komplikationen einer Ösophagusresektion. Es können sowohl akut lebensbedrohliche Sekundärkomplikationen auftreten wie auch langfristige Beschwerden und funktionelle Einschränkungen die Folge sein.

Kommt es zu einer Insuffizienz, können Verdauungssäfte und Speisereste aus dem Lumen des Ösophagus bzw. Magens durch die Wundhöhle ins Mediastinum gelangen und hier beispielsweise zur Mediastinitis oder zum Pleuraempyem führen. Relevant ist zum einen die Größe der Nahtundichtigkeit, zum anderen die Lage der Anastomose. Auch der Grad der Kontamination spielt eine Rolle. Besteht beispielsweise eine Möglichkeit der Drainage der Sekrete, sinkt das Risiko für schwere Folgekomplikationen. So kann die Insuffizienz der Anastomose in manchen Fällen völlig asymptatisch bleiben, andere Patient*innen zeigen milder Symptome wie Fieber oder Herzrhythmusstörungen. Doch auch die Entwicklung einer Sepsis mit tödlichem Multiorganversagen kann die Folge sein.¹¹

Ein systematisches Review von Kamarajah et al., welches 174 Studien mit insgesamt über 74 000 Patient*innen mit Ösophagektomie untersuchte, ergab sowohl für pulmonale als auch kardiale Komplikationen eine signifikant höhere Rate im Zusammenhang mit dem Auftreten einer AI. Patient*innen verweilten im Schnitt

ca. 16 Tage länger im Krankenhaus. Die postoperative Mortalität war bei Patient*innen mit AI ebenfalls signifikant höher.¹⁰

Neben den Symptomen variiert auch der Zeitpunkt für das Auftreten der AI stark. Nach einer Analyse von Strucker et al. tritt sie in der Regel in den ersten drei Wochen postoperativ auf. Ein näheres Eingrenzen des Zeitpunktes war jedoch nicht möglich.¹²

Über die akuten postoperativen Komplikationen hinweg steht das Auftreten einer AI langfristig im direkten Zusammenhang mit einer erhöhten Anzahl an stationären Wiederaufnahmen, einem erhöhten Tumorrezidivrisiko sowie einer reduzierten Lebensqualität der Erkrankten⁹. Das krankheitsfreie Überleben reduziert sich anhand Daten von Markar et al. bei Patient*innen mit schwerer AI (Grad III oder IV nach Clavien-Dindo) von 47,9 Monate auf 34 Monate¹³. Zudem haben Patient*innen ein schlechteres funktionelles Ergebnis und leiden nach AI häufiger an Strikturen bzw. Anastomosenstenosen. Weiter besteht ein vierfaches Risiko für die Entwicklung eines gestörten Essverhaltens sowie ein zweifaches Risiko für Odynophagie im Vergleich zu Patient*innen ohne AI.¹⁴

Die potenziell schweren Komplikationen einer AI lassen den dringenden Bedarf an präventiven Maßnahmen sowie einer möglichst raschen Diagnosestellung und Therapieeinleitung erkennen.

1.3.3 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen besteht vorwiegend aus Monitoring des klinischen Zustands sowie der inflammatorischen Marker im Blut. Auch die Analyse des Amylasegehalts in der Drainageflüssigkeit kann untersucht werden. Diese Parameter dienen vor allem als negative Prädiktoren: Sind sie unauffällig, so ist eine AI unwahrscheinlich. Es kann folglich mit dem Kostaufbau begonnen und der Patient oder die Patientin tendenziell früher entlassen werden.¹⁵

Besteht jedoch klinisch Verdacht auf eine AI, kommen weitere bildgebende Verfahren zur Diagnosestellung zum Einsatz: Mittels Computertomographie (CT) können neben der AI selbst auch dessen mediastinale, thorakale oder abdominelle Komplikationen diagnostiziert werden. Zudem ist ein CT auch bei kritisch kranken Patient*innen gut durchführbar.¹⁶ Um dessen Sensitivität weiter zu erhöhen, kann

das CT mit einer oralen Kontrastierung kombiniert werden. Die orale Kontrastierung in der Röntgenaufnahme wird aufgrund ihrer geringen Sensitivität nur noch selten angewandt.¹⁷

Eine weitere Möglichkeit stellt die endoskopische Untersuchung dar. Hier kann die Vitalität des Gewebes und das Ausmaß der AI besser bestimmt und im Falle einer Pathologie in gleicher Sitzung interveniert werden. Nachteilig ist die zur Untersuchung notwendige Sedierung, welche pulmonale Komplikationen nach sich ziehen kann. Die Sensitivität ist mit ca. 95% hoch, eine Beurteilung der umgebenden Strukturen ist jedoch nicht möglich. Insgesamt wird daher in vielen Kliniken eine Kombination aus CT und Endoskopie angewandt, um beide Vorteile der Untersuchungen auszuschöpfen.¹⁶

Auch in der vorliegenden Studie kommen CT und Endoskopie als diagnostische Mittel der AI zum Einsatz.

1.3.4 Therapie

Eine Anastomoseninsuffizienz kann je nach Klinik, Lokalisation und Schwere der Insuffizienz rein konservativ, endoskopisch oder chirurgisch therapiert werden. Aktuell beruhen die Therapieempfehlungen überwiegend auf individuellen Vorgehensweisen und kleineren Studien.

Zum konservativen Therapieregime gehört das „nil-per-mouth“ Regime, um eine Infektion durch Speisereste im Wundbereich zu verhindern. Für ein bis drei Wochen werden die Patient*innen dabei parenteral oder bevorzugt enteral mittels Ernährungssonde, welche distal des Defekts endet, ernährt. Insbesondere bei zervikalen Anastomosen kann eine Eröffnung der Wunde zum Sekretablass erfolgen.¹⁸ Die medikamentöse Therapie besteht vorwiegend aus einer Breitbandantibiose.

Im Bereich der Endoskopie haben sich in den letzten Jahren mehrere vielversprechende Methoden entwickelt, welche zunehmend angewandt werden. Insbesondere bei kleineren Dehiszenzen mit vitalem Geweberand kann der Nahtdefekt mit einem Clip verschlossen werden.¹⁹ Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Übernähung einer akuten Läsion bei intaktem Randgewebe besonders im mittleren bis distalen Ösophagus. Hierzu existieren aktuell jedoch noch wenige

Daten. Sollte die Läsion größer sein, oder bereits Zeichen eines Infekts bestehen, so kann die Einlage eines Stents oder eine endoluminale Vakuumtherapie (EndoVac) Anwendung finden. In mehreren Metaanalysen scheint die EndoVac-Therapie vielversprechend und den Stents überlegen zu sein.^{20, 21}

Auf eine operative Therapie wird in der Regel bei größeren AI innerhalb der ersten 72h postoperativ sowie bei Vorliegen schwerer Komplikationen zurückgegriffen. Im Falle von schwer septischen Patient*innen mit einer Mediastinitis, Empyem, großflächigen Nekrosen oder Blutungen ist meist eine operative Sanierung erforderlich. Diese reicht von einem Wunddébridement mit Einlage von Drainagen über das direkte Nähen des Defekts bis hin zur Resektion und Neuanlage der Anastomose oder Diskontinuitätsresektion – je nach Akutsituation und Zustand des Patienten oder der Patientin. Zusätzlich kann die Anastomose bei schweren Defekten mit Pleura, Perikard oder einem Muskellappen gedeckt werden.¹⁶

Jedoch birgt eine Reoperation selbst ein hohes Risiko an Sekundärkomplikationen, weshalb auch angesichts der rasanten Entwicklung effektiver endoskopischer Therapiemöglichkeiten eine endoskopische Intervention wenn möglich zu bevorzugen ist.¹⁶

1.3.5 Ätiologie & Risikofaktoren

Es gibt eine Vielzahl von Komorbiditäten und perioperativen Faktoren, deren negativer Einfluss auf die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen diskutiert wird. Die Identifizierung solcher Risikofaktoren ist entscheidend, um das präoperative Risiko der Behandelten adäquat einschätzen und durch Einflussnahme auf modifizierbare Faktoren minimieren zu können.

Ein wichtiger Faktor ist die chirurgische Technik bei der Anlage der Anastomose. Einige Studien schreiben Anastomosen per Handnaht eine höhere Rate an AI zu als bei Anwendung eines Staplers. In Metaanalysen zeigen sich die Methoden jedoch meist als gleichwertig.²² Anhand der aktuelle Studienlage ist keine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte Technik möglich. Unabhängig von der Art der Naht sind eine gute Adaption der Mukosa sowie eine spannungsfreie Anastomose Voraussetzungen für eine regelrechte Anastomosenheilung²³.

Daneben spielt auch die Lokalisation der Anastomose eine Rolle. In einer Metaanalyse mit 1 795 Ösophagusresektionen hatten zervikal angelegte Anastomosen mit 12,3 % eine signifikant höhere AI-Rate als thorakale Anastomosen mit einer AI-Rate von 9,3 % ($p = 0,006$).²⁴ Grund hierfür könnte die längere Strecke sein, welche überbrückt werden muss. Dies geht mit einem erhöhten Risiko für Spannung sowie einer reduzierten Durchblutung im Bereich der Anastomose einher.

Schon 1992 stellten Liebermann-Meffert et al. einen direkten Zusammenhang zwischen der Durchblutung des Magens bzw. Ösophagus und dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen her.^{25, 26} Durch Mobilisation des Magens, transthorakalem Hochzug und Schlauchbildung, bleibt der Magenschlauch lediglich durch die rechte Arteria gastroomentalalis versorgt. Je weiter die Entfernung zum Stamm der versorgenden Arterie ist, desto schlechter ist die Blutversorgung des distalen Gewebes. Zudem ist der Magenfundus, welcher meist zur Bildung der Anastomose dient, lediglich durch ein submuköses Netzwerk versorgt. Dieses feine arterielle Netz kann leicht durch Zug oder zu groben Umgang während der Operation geschädigt werden.²⁵ Abbildung 1 zeigt schematisch die Blutversorgung des Magens vor und nach Ösophagusresektion mit Anlage des Magenschlauchs und der Anastomose.

Auch das Anästhesieregime hat Einfluss auf die Rate der AI. Intraoperative Hypotension, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und die Gabe von Steroiden - insbesondere bei Langzeitgabe - sind mit einem erhöhten Risiko für AI assoziiert.¹⁰ Zu den operativen Faktoren kommen patientenbezogene Risikofaktoren hinzu. Komorbiditäten wie ein ASA III oder höher, ein BMI über 30 kg/m² oder unter 18,5 kg/m², Diabetes Mellitus, Arterielle Hypertension, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz sowie Gefäßerkrankungen oder eine chronisch obstruktive Lungenkrankung werden mit erhöhten AI-Raten assoziiert^{10, 24, 27}.

Hierbei fällt auf, dass sowohl die Komorbiditäten als auch die perioperativen Faktoren, welche mit einem erhöhten Risiko einer AI assoziiert sind, Einfluss auf die Durchblutung der Anastomose nehmen. Im Bereich der Ösophagogastralen Anastomose bestehen anatomisch und chirurgisch bedingt bereits schwierige Durchblutungsverhältnisse. Werden diese weiter eingeschränkt, ist das Risiko einer insuffizienten Wundheilung mit Entwicklung einer AI aufgrund ischämischer

Bedingungen deutlich erhöht. Der Durchblutung kommt daher eine zentrale Rolle in der Heilung der Anastomose zu. An dieser Problematik soll die in der vorliegenden Studie untersuchte Intervention zur Reduktion der Nahtundichtigkeiten ansetzen.

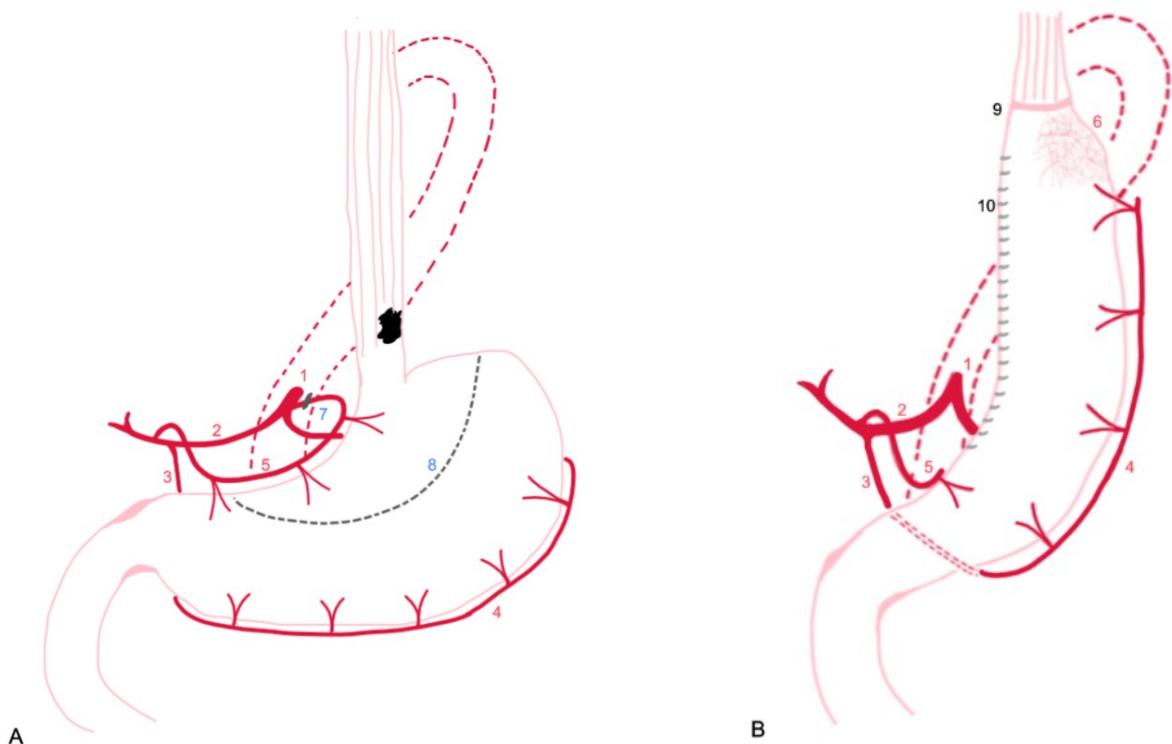


Abbildung 1: Blutversorgung des Magens vor (A) und nach Ösophagusresektion (B)

1 = Truncus coeliacus, 2 = A. hepatica communis, 3 = A. gastroduodenalis, 4 = A. gastroomental dextra, 5 = A. gastrica dextra, 6 = Submuköser Plexus, 7 = Absetzen der A. gastrica sinistra, 8 = Resektionslinie zur Anlage des Magenschlauchs, 9 = Ösophagogastrale Anastomose, 10 = Klammernaht des Magenschlauchs

Quelle: Eigene Darstellung

1.4 Ischämische Fernpräkonditionierung (RIPC)

1.4.1 Methode

Ischämische Fernpräkonditionierung (engl. remote ischemic preconditioning, RIPC) ist eine experimentelle Methode zur Reduktion von Ischämie-Reperfusions-Schäden (I/R-Schäden). Dabei werden an einem vom Zielorgan entfernten Organ („remote“) vor Eintritt des schädlichen ischämischen Ereignisses („pre“) kurze Zyklen von nicht-schädlichen ischämischen Reizen induziert. Dies kann sowohl invasiv durch Abklemmen von Arterien als auch mittels Blutdruckmanschette an einer Extremität erfolgen. Die Ischämie- und Reperfusionsphasen werden im Wechsel ein- bis mehrfach wiederholt und setzen körpereigene Mechanismen in

Gang, welche das Zielorgan vor ischämischer Schädigung schützen. In klinischen Studien hat sich ein RIPC-Schema von jeweils fünfminütigen Ischämie- und Reperfusionsphasen etabliert, welche dreimal wiederholt werden.²⁸

1.4.2 Historischer und aktueller Kontext

Erstmals beschrieben wurde das Phänomen der ischämischen Konditionierung 1986 von Murry et al. Durch kurze lokale Zyklen von Ischämie und Reperfusion war es möglich, die Größe eines Infarkts am Hundeherzen zu reduzieren.²⁹ Die Methode des remote ischemic preconditioning – also durch einen vom Zielorgan entfernten Stimulus – führte Przyklenk 1993 erstmals durch: Die Induktion des Ischämierizes erfolgte zwar noch im selben Organ, jedoch konnte durch Klemmen der A. circumflexa des Hundeherzens das Infarktareal im Versorgungsgebiet anderer Arterien ebenfalls reduziert werden.³⁰

Wegweisend für die klinische Anwendung von RIPC war die Studie von Kharbanda et al., in der die Möglichkeit der non-invasiven Induktion des Ischämierizes mittels Tourniquets am Menschen erstbeschrieben wurde.³¹ Durch diese nun einfache und kostenarme Anwendbarkeit wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt.

Zunächst lag der Fokus auf den kardioprotektiven Effekten von RIPC, weshalb die Evidenz hierzu am umfassendsten ist. Während Tiermodelle und erste klinische Studien die protektiven Effekte insbesondere anhand einer Reduktion von kardialen Biomarkern wie Troponin T und I sowie Kreatinkinase zeigten, blieben Effekte auf klinische Parameter wie Dauer des Krankenhausaufenthalts, Morbidität und Mortalität überraschenderweise häufig aus.³² So auch in zwei aktuellen multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studien (RIPHeart und ERICCA): In beiden Studien konnten keine Vorteile für RIPC in Bezug auf klinische Outcomes gezeigt werden, auch eine Reduktion kardialen Troponins blieb aus.^{33, 34}

Da der protektive Effekt am Herzen zuvor jedoch vielfach in kleineren Studien nachgewiesen werden konnte, wird der Einfluss von Störfaktoren vermutet, welche die Effekte von RIPC vermindern. In einer anschließenden Analyse wurde insbesondere in negativ ausgefallenen Studien die Verwendung von Propofol als Anästhetikum identifiziert, welches die Signalwege von RIPC beeinflussen könnte.³⁵

Allerdings existieren auch Studien, welche positive Effekte von RIPC trotz Anwendung von Propofol zeigen konnten³⁶.

1.4.3 RIPC in der Gastrointestinalen Chirurgie

Die Studienlage zur protektiven Wirkung von RIPC auf ischämische Schädigungen des Gastrointestinaltrakts ist bezüglich der Studiendesigns und -modelle sehr heterogen und überwiegend durch experimentelle Tiermodelle bestimmt. Die Studien deuten jedoch mehrheitlich daraufhin, dass RIPC auch am Darm I/R-Schäden vermindert.

Zu den ersten Studien in Hinblick auf die Enteroprotektion von RIPC gehört die Studie von Brzozowski et al.: Durch Induktion einer Ischämie an Koronar- oder Leberarterien konnten gastrale Läsionen nach einer 30-minütigen Ischämie im Vergleich zur Gruppe ohne RIPC in einem ähnlichen Maße wie nach lokaler ischämischer Präkonditionierung (engl. Ischemic preconditioning, ICP) reduziert werden.³⁷

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Studie zu Transplantationen des Dünndarms am Rattenmodell: Schäden der Mukosa konnten durch RIPC an der infrarenalen Aorta ebenfalls ähnlich stark wie durch lokales ICP reduziert werden³⁸. Keinen protektiven Effekt nachweisen konnte die Studie von Vlasov et al.. Während lokales ICP muköse Schäden des Rattendarms nach einer 90-minütigen Ischämiephase mit 30-minütiger Reperfusion mildern konnte, zeigten sich nach RIPC mit Induktion des Stimulus durch einmaliges 30-minütiges Klemmen der A. femoralis keine positiven Effekte.³⁹

Humane Studien existieren zum aktuellen Zeitpunkt lediglich drei: Struck et al. wendete RIPC bei 30 Patient*innen an, die sich einer kardiopulmonalen Bypassoperation unterzogen. Hier zeigte sich durch RIPC kein Effekt auf gastrointestinale I/R-Schäden.⁴⁰ Eine Erklärung für die negativen Ergebnisse könnte die kleine Fallzahl der Studie in Zusammenhang mit einer generell geringen Rate an gastrointestinalen Komplikationen im Rahmen von Bypassoperationen darstellen. Den Effekt von RIPC auf klinische Parameter untersuchte Li et al. bei Patient*innen nach offenen Operationen infrarenaler Aortenaneurysmata. Gezeigt werden konnte ein protektiver Effekt durch RIPC auf sowohl pulmonale als auch

intestinale I/R-Schäden. Dies resultierte klinisch einerseits in einer Verkürzung der Beatmungsdauer und Intensivpflichtigkeit, ein Effekt auf die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts im Vergleich zur Kontrollgruppe blieb andererseits jedoch aus.³⁶ Die postoperative Morbidität untersuchte auch eine aktuelle Pilotstudie von Papadopoulou et al: Hier wurde RIPC an 47 Patient*innen mit chirurgischer Resektion bei intra-abdomineller Krebserkrankung untersucht. Neben gynäkologischen Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom nahmen auch 15 kolorektal erkrankte Patient*innen teil. In der RIPC-Gruppe reduzierte sich die Zahl der chirurgischen Komplikationen innerhalb 90-Tage postoperativ im Vergleich zur Gruppe ohne RIPC signifikant (9,5 % vs. 35 %; p = 0,044; OR 0,12). Die Autoren beschreiben hierbei insbesondere ein reduziertes Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen, jedoch ohne detaillierte Angabe der zugrundeliegenden Zahlen. Auch die kleine Fallzahl lässt nur bedingte Schlussfolgerungen zu.⁴¹

Gemischte Ergebnisse zur Anastomosenheilung im Tiermodell ergab eine Studie von Holzner et al: Hier erfolgte die Anwendung von RIPC durch intermittierendes Klemmen der infrarenalen Aorta. Dadurch konnten muköse I/R-Schäden reduziert werden. Eine daraus resultierende Verbesserung der Anastomosenstabilität (gemessen anhand des Berstungsdrucks) blieb jedoch aus.⁴²

Da die Evidenz zu RIPC zur Protektion gastrointestinaler Anastomosen noch sehr fragmentarisch ausfällt, sollten auch Studien der lokalen ischämischen Präkonditionierung (ICP) betrachtet werden. Hier erfolgt die ischämische Konditionierung direkt am Zielorgan. In drei Meta-Analysen konnte zwar keine Reduktion der Rate an Insuffizienzen, Strikturen und Komplikationen ermittelt werden, jedoch eine Minderung der Schwere der Insuffizienz.⁴³⁻⁴⁵ Wie bei RICP gibt es auch bezüglich der lokalen ICP heterogene Protokolle zur genauen Methode, Dauer und dem Intervall zwischen Konditionierung und OP.

1.4.4 Wirkmechanismen von RIPC

Der Wirkmechanismus von RIPC ist sehr komplex. Welche Signalwege und einzelnen Moleküle daran beteiligt sind, ist bis heute nicht vollständig verstanden. Grundlegend geht man von einer Vermittlung über drei Wege aus: humoral, nerval und systemisch.

An der humoralen Vermittlung protektiver Effekte sind eine Vielzahl von Mediatoren beteiligt. Sie werden durch I/R-Reize im Gewebe freigesetzt und zirkulieren über das Blut in entfernte Zielorgane. Dort binden sie an Rezeptoren und lösen intrazelluläre Signalkaskaden aus, welche letztendlich zu einer erhöhten Resilienz gegenüber I/R-Schäden führen. Hinweise auf eine Beteiligung humoraler Faktoren beschrieben Dickson et al.: Konzentrat, gewonnen aus präkonditionierten Kaninchenherzen, konnte isolierte Dünndarmabschnitte vor I/R-Schäden schützen. Diese positiven Effekte konnten durch Zugabe eines Kaliumkanalblockers (Glibenclamid) und Opioidantagonisten (Naloxon) deutlich abgeschwächt werden. Daher vermuten die Autoren, im Einklang mit bisheriger Literatur, eine Beteiligung von Opioiden sowie die Aktivierung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen nicht nur am Herzen, sondern auch am Darm.⁴⁶ Andere bisher identifizierte potenzielle humorale Faktoren in diesem Kontext sind Adenosin, Bradykinin, Erythropoetin, Angiotensin-1, Prostaglandine, Sauerstoffradikale, Stickstoffmonoxid (NO) und Heat shock protein (HSP).⁴⁷

Der Neuronale Signalweg setzt sich aus einem afferenten und efferenten Pfad zusammen. Das afferente Signal entsteht im Organ, welches die ischämischen Reize erfährt, und leitet die Stimulation an das Zielorgan weiter. Häufig identifizierte Mediatoren des afferenten Schenkels sind Adenosin, Bradykinin sowie Calcitonine Gene related Peptide (CGRP).⁴⁸ Diese konnten unter anderem im Rattenmodell von Brzozowski et al. auch als Mediatoren der Enteroprotektion identifiziert werden. Nach Prækonditionierung des Magens sowohl lokal als auch aus Distanz reduzierte sich die Größe muköser Läsionen, während sich ein erhöhter Blutfluss und erhöhte Prostaglandin E2 Werte zeigten. Bei Ratten mit Ablation der sensorischen Nerven durch Capsaicin waren all diese Effekte deutlich vermindert.³⁷ Welche Mediatoren am efferenten Schenkel des neuronalen Signalwegs beteiligt sind, ist bisher noch unklar.

Der dritte Mechanismus wird als systemischer Signalweg bezeichnet. Hier geht es um die systemische Regulation inflammatorischer Prozesse durch die Einflussnahme von RIPC auf der Ebene der Genexpression. Es wird sowohl eine Suppression proinflammatorischer als auch eine Aktivierung anti-inflammatorischer Prozesse vermutet. Die Leukozytenfunktion spielt dabei eine zentrale Rolle. Adhäsionsmoleküle in Zellmembranen scheinen nach RICP reduziert zu sein,

wodurch sich eine verringerte Leukozyten-Endothel-Reaktion ergibt, welche in einer verminderten Zahl an aktivierte Leukozyten resultiert. Auch die Expression proinflammatorischer Gene in den Leukozyten selbst scheint supprimiert.⁴⁹ Darüber hinaus ist eine Regulation über den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF) wahrscheinlich. HIF induziert Gene zur Synthese von Erythropoetin, Transferrin, VEGF sowie glykolytischen Enzymen und sorgt damit für eine Steigerung der Durchblutung.⁴⁹

Die Mediatoren der drei Signalwege können nicht immer klar voneinander abgegrenzt werden. Häufig überschneiden sie sich oder aktivieren sich gegenseitig. Auch inwiefern die Erkenntnisse zu Wirkmechanismen lokaler und ferner Präkonditionierung aufeinander übertragbar sind, ist nicht vollständig geklärt. Darüber hinaus können sich die Mediatoren zwischen verschiedenen Organsystemen ebenfalls unterscheiden.

1.4.4.1 Die Rolle der Mediatoren Hmgb1 und VEGF

In der vorgelegten Studie soll die Beteiligung von VEGF und HMGB1 am Wirkprinzip von RIPC im Gastrointestinaltrakt untersucht werden. Daher werden diese beiden Moleküle im folgenden Kapitel detaillierter betrachtet.

Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)

Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) sind eine Gruppe von Signalmolekülen, welche für die Angiogenese, Vaskulogenese und Lymphangiogenese eine wichtige Rolle spielen. Die VEGF-Expression wird besonders bei Hypoxie oder durch Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, Oncostatin M und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) stimuliert. Auch die Migration von Keratinozyten und Fibroblasten kann durch VEGF induziert werden.⁵⁰ Damit spielt VEGF insgesamt eine entscheidende Rolle bereits in der frühen Phase der Wundheilung.

Der positive Einfluss von VEGF auf die Anastomosenheilung konnte bereits in Tiermodellen belegt werden: In den Studien von Enestved et al. 2008 und 2012 erfolgte vor Anlage der Gastroösophagealen Anastomose eine Injektion von rekombinantem humanen VEGF mittels Plasmide in den Magenfundus von Opossums. Am 10. Postoperativen Tag (POD) zeigten sich eine gesteigerte

Durchblutung, Neovaskularisation sowie erhöhte Stabilität der Anastomose im Vergleich zu Kontrollgruppe.^{51, 52}

Die Beteiligung von VEGF bei der Vermittlung protektiver Effekte durch ischämische Präkonditionierung konnten Oberkofler et al. anhand eines VEGF/IL-10/MMP-8 Signalwegs im Tiermodell nachweisen. RIPC reduzierte in dieser Studie hepatische I/R-Schäden von Mäusen. Zudem zeigten sich 30 Minuten nach RIPC erhöhte Konzentrationen von VEGF, IL-10 sowie Metalloproteinase 8 (MMP-8). Bei Inhibition der jeweiligen Moleküle blieb der protektive Effekt von RIPC aus.⁵³

High-mobility group box 1 (HMGB1)

High-mobility group box 1 (HMGB1) ist ein intrazelluläres DNA-bindendes Protein. Intranuklear gelegen, ist HMGB1 insbesondere an der Regulation der Transkription und Faltung der DNA beteiligt. Darüber hinaus gilt HMGB1 als Zelltodmarker für das Immunsystem: Geschädigte oder nekrotische Zellen geben HMGB1 bereits früh passiv in den Extrazellulärraum ab.⁵⁴ Auch bei I/R-Schäden des Gastrointestinaltrakts steigt die Konzentration von HMGB1 im Blut bereits in den ersten Stunden nach Reperfusion an und erreicht nach etwa drei Stunden ihr Maximum⁵⁵. Extrazelluläres HMGB1 gibt Auskunft über das Ausmaß des Gewebeschadens und stimuliert die Rekrutierung von Monozyten sowie die Initiierung von Reparaturvorgängen.

Darüber hinaus kann HMGB1 auch aktiv aus Zellen des Immunsystems und stimulierten Enterozyten als proinflammatorisches Zytokin sezerniert werden. Es wird als Mediator schädigender entzündlicher Immunantworten bei I/R-Schaden, Sepsis und anderen immunologischen Erkrankungen vermutet.⁵⁶ Auch in Tumorzellen des Ösophaguskarzinoms ist HMGB1 vermehrt vorzufinden und an der Regulation der Metastasierung, Angiogenese und Immunogenität beteiligt⁵⁷.

Im Gegensatz zur proinflammatorischen Wirkung von HMGB1 und Beteiligung an I/R-Schäden, stellten Izuishi et al. die Möglichkeit der Protektion vor I/R-Schäden mittels HMGB1 Konditionierung vor⁵⁸. In Mäusen mit HMGB1-Therapie fielen hepatische I/R-Schäden geringer aus als in der Kontroll-Gruppe. Es zeigten sich auch reduzierte Konzentrationen von TNF-α und IL-6 im Serum der HMGB1-konditionierten Mäuse. Daraus folgte eine Studie von Wang et al., in der HMGB1 als Mediator der RIPC-Wirkung mit Reduktion hepatischer I/R-Schäden in

Verbindung gebracht wird.⁵⁹ Nach Anwendung von RIPC konnte in dieser Studie HMGB1 über die Stimulation von Serotonin aus Endothelzellen sezerniert werden. Neben Serotonin initiiert auch HMGB1 im nächsten Schritt die Sekretion von VEGF und verstärkt somit den von Oberkofler beschriebenen Signalweg (siehe auch Abbildung 2).⁶⁰

Noch ist unklar, inwieweit diese beiden Wirkprinzipien auf den menschlichen Organismus übertragbar sind und ob die Mediatoren der Leber auch im Gastrointestinaltrakt ihre Wirkung in gleicher Weise entfalten.

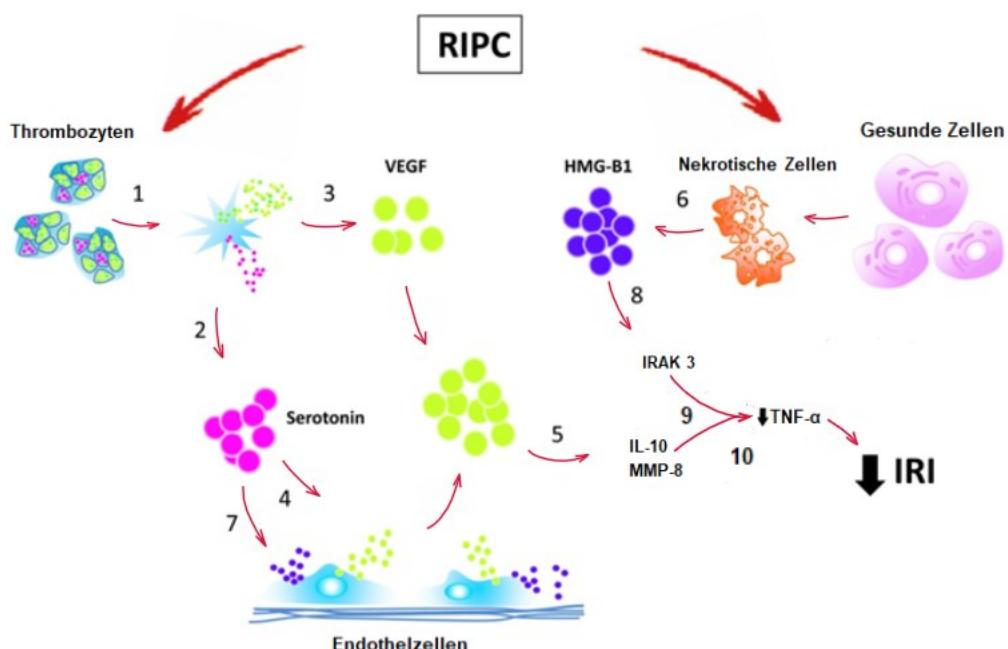


Abbildung 2: Die Rolle von HMGB1 und VEGF in der systemischen Wirkung von RIPC

RIPC führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten (1). Dies bewirkt eine Sekretion von Serotonin (2) und VEGF (3). Serotonin wiederum stimuliert Endothelzellen zu einer weiteren Freisetzung von VEGF (4). VEGF selbst induziert die Freisetzung von IL-10 und MMP-8 im Zielorgan (5), was zu einer Reduktion der TNF- α -Spiegel (10) führt.

Zusätzlich kommt es vermutlich zu einer Freisetzung von HMGB1 aus nekrotischen Zellen (6) sowie einer Serotonin vermittelten Sekretion aus Endothelzellen (7). Mittels Signalwegen über Toll-like Rezeptor 4 und IRAK-3 (8) reduziert auch HMGB1 die TNF- α Expression nach Reperfusion im Zielorgan. Neben weiteren Signalwegen (10) können letztlich durch VEGF und HMGB1 über die Reduktion von TNF- α Ischämie-Reperfusions-Schäden verringert werden.

Quelle: Darstellung nach Starlinger und Gruenberger in Hepatology, Volume: 60, Issue: 4, Pages: 1136-1138, First published: 26 March 2014, DOI: (10.1002/hep.27146)

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation der Ösophagusresektion bei Ösophaguskarzinom dar. Aus der Anastomoseninsuffizienz resultieren sowohl eine erhöhte Mortalität und Sekundärmorbidität als auch aufwendige Therapien und lange Krankenhausaufenthalte mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem. RICP stellt eine einfache, kostenarme und großflächig verfügbare Methode zur Reduktion von Ischämie-Reperfusions-Schäden dar, dessen protektive Effekte auf Organe des Gastrointestinaltrakts im Tiermodell bereits gezeigt werden konnten.

Die hier vorgelegte randomisiert-kontrollierte Pilotstudie ist die erste Studie, welche die Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate durch RIPC innerhalb 90 Tagen nach Ösophagusresektionen bei Ösophaguskarzinom im Vergleich zur sham-Kontrolle (einer Scheinintervention ohne bekannte Wirkung) untersucht. Sekundär wird der Einfluss von RIPC auf klinische Outcomes wie postoperative Morbidität und Mortalität, Krankenhausverweildauer und Wiederaufnahmen untersucht.

Als Pilotstudie dient sie außerdem zur Überprüfung der Machbarkeit und Vorbereitung auf eine großangelegte multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die vorliegende RIPE-Studie ist eine prospektive, randomisiert-kontrollierte 3-fach verblindete klinische Phase III Monocenter Studie zur Untersuchung der Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate bei Ösophaguskarzinom durch RIPC im Vergleich zu sham-RIPC. Die Studie wurde monozentrisch in der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim mit parallelem Studiendesign durchgeführt. Sie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und ein positives Votum der Medizinischen Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (2019-722N) liegt vor. Darüber hinaus wurde die Studie im deutschen Register klinischer Studien prospektiv am 28.10.2019 registriert (DRKS00018934).

2.2 Studienpopulation

Patient*innen mit Ösophaguskarzinom wurden im Rahmen der OP-Planung in der chirurgischen Sprechstunde in Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Bei Eignung erfolgten eine ausführliche Aufklärung und die schriftliche Einwilligung der Patient*innen.

2.2.1 Fallzahl

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, welche als erste ihrer Art die Effekte von RIPC auf die Anastomoseninsuffizienzrate bei Ösophagusresektionen untersucht. Daher erfolgte keine biometrische Fallzahlanalyse. Die Fallzahl wurde auf 25 Patient*innen pro Arm festgelegt. Zur Kompensation einer angenommenen Drop-Out Rate von 10 % wurde ursprünglich eine Fallzahl von insgesamt 56 Patient*innen bestimmt.

Da die Drop-Out Rate deutlich geringer ausfiel als erwartet, wurde die Rekrutierung nach Einschluss von 55 Patient*innen im Februar 2022 beendet.

2.2.2 Ein- & Ausschlusskriterien

Rekrutiert wurden nur volljährige Patient*innen mit Resektionen bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG I, II), um eine möglichst homogene Studienpopulation und damit eine gute Vergleichbarkeit zu generieren.

Aus bisherigen Studien sind keine potenziellen Risiken durch die Studienintervention bekannt. Um Komplikationen definitiv vorzubeugen, wurden solche Patient*innen von der Studienteilnahme ausgeschlossen, bei denen potenzielle Kontraindikationen für RIPC an der oberen Extremität vorlagen. Ausschlusskriterien waren eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine tiefe Armvenenthrombose sowie Infektionen oder Wunden an den Armen, ein schlecht eingestellter Diabetes Mellitus oder eine schwere Komorbidität (ASA > III). Der Diabetes Mellitus wurde bei Vorliegen von Endorganschäden oder einem HbA1c über 8 % als schlecht eingestellt eingestuft.

2.3 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung in Interventionsgruppe (RIPC) und Kontrollgruppe (sham-RIPC) erfolgte unmittelbar präoperativ 1 : 1 mittels der webbasierten Statistik Software R (<https://www.r-project.org/>) in 6er Blöcken. Die Einteilung wurde in aufsteigend nummerierten Umschlägen verwahrt. Erst unmittelbar vor Durchführung der Intervention wurde der jeweilige Umschlag von der Person, welche die Intervention auch durchführte, geöffnet und die Zugehörigkeit zu RIPC oder sham-RIPC offenbart.

Die Operateure sowie alle nachfolgend untersuchenden Ärzt*innen waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet, ebenso die Patient*innen. Die Patientenakte erhielt lediglich einen Hinweis über die Studienteilnahme. Im Notfall war eine Entblindung gegenüber den nachbehandelnden Ärzt*innen mittels Notfallkuvert verfügbar. Für die Erhebung und Analyse der Daten wurden die Gruppen mit A und B bezeichnet, um auch die statistische Auswertung unter Wahrung der Verblindung durchzuführen. Erst nach abgeschlossener Analyse der primären und sekundären Endpunkte wurde die Verblindung aufgehoben.

2.4 Studienintervention

Die Intervention erfolgte unmittelbar präoperativ nach Einleitung der Narkose. Hierbei wurde zunächst eine Blutdruckmanschette um einen Oberarm gelegt. In der RIPC-Gruppe erfolgte das in klinischen Studien etablierte RIPC-Schema: Dabei wurde die Manschette auf 200 mmHg oder ≥ 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck der Patient*innen für 5min aufgepumpt. Es folgte eine 5-minütige Pause zur Reperfusion. Diese Abfolge wurde insgesamt dreimal durchgeführt und resultierte in einer gesamten Interventionsdauer von 30min. In der sham-Gruppe blieb es hier zur Wahrung der Verblindung lediglich beim Anlegen der Manschette. Abbildung 3 stellt den Ablauf der Intervention schematisch dar.

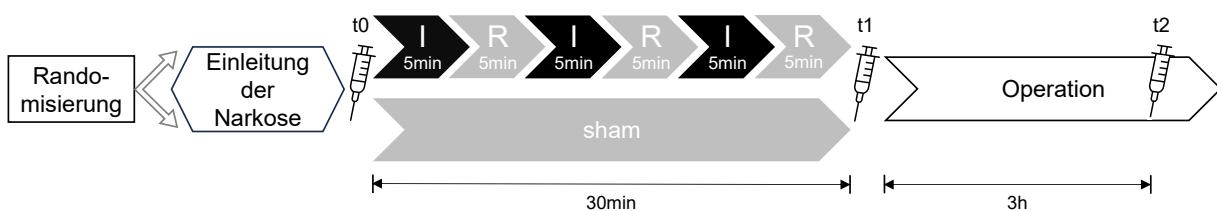


Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der Intervention

Abkürzungen: I = Ischämie, R = Reperfusion; „sham“ beinhaltete das Anlegen der Blutdruckmanschette ohne Aufpumpen; t0, t1 und t2 beschreibt die Zeitpunkte der Blutentnahmen: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

2.5 Chirurgisches Vorgehen

Die Patient*innen erhielten gemäß hausinternem Standard eine elektive abdomino-thorakale Ösophagusresektion (ATÖR) nach Ivor-Lewis. Hierbei kamen je nach individuellen Gegebenheiten sowohl offene als auch konventionell laparoskopische und Roboter-assistierte Verfahren zum Einsatz (Roboter DaVinci Xi® System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA)). Eine mediastinale und abdominale Lymphadenektomie (2-Feld Lymphadenektomie) wurde bei allen Behandelten im Rahmen der Resektion durchgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte mittels Mobilisierung des Schlauchmagens in den Thorax und Anastomosierung mit dem Restösophagus. Die Anastomose wurde mittels linearer Seit-zu-Seit oder zirkulärer End-zu-Seit bzw. End-zu-End Klemmernaht erstellt.

2.6 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte sowohl durch direkte Befragung im Rahmen des Studieneinschlusses und der Studienvisiten bzw. telefonisch im Rahmen des 90-Tage-Follow-Ups als auch mittels Auswertung der elektronischen Patientenakte.

Als Basischarakteristika wurden Daten zum allgemeinen Gesundheits- und Ernährungszustand der Patient*innen erhoben: Erfasst wurden Alter, Geschlecht, BMI, präoperatives Albumin sowie die Vorerkrankungen Diabetes Mellitus, Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Alkoholabusus. Ebenso wurden Angaben zur neoadjuvanten Therapie, der Operationstechnik (OP-Zugang, Konversion, Anastomosentechnik), sowie die klassischen Tumorcharakteristika erfasst (eine Auflistung aller Variablen ist in Tabellen 1 - 3 im Ergebnisteil zu finden).

Alle Daten wurden durch eine medizinische Dokumentationsassistentin in Papierfallberichtsbögen (case report form, CRF) dokumentiert und in eine webbasierte REDCap® Datenbank (<https://projectredcap.org/>) übertragen.

Es erfolgte ein unabhängiges Monitoring durch eine Mitarbeiterin des Studienzentrums der Chirurgischen Klinik mit regelmäßiger Überprüfung aller CRFs anhand der Quelldokumente.

2.7 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt ist als Anastomoseninsuffizienzrate innerhalb von 90 Tagen nach OP definiert. Routinemäßig fand im Rahmen dieser Studie am 4. (± 1) POD eine endoskopische Anastomosenkontrolle mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) statt, um auch asymptomatische Heilungsstörungen detektieren zu können. Im Falle eines klinischen Verdachts auf eine Insuffizienz der Anastomose wurde diese durch radiologische Untersuchungen (CT mit oraler Kontrastierung) oder ebenfalls mittels ÖGD bestätigt bzw. ausgeschlossen. Des Weiteren wurden alle Studienteilnehmer*innen im Rahmen des Follow-Up 90 Tage nach Operation nochmals explizit befragt, ob nach Entlassung noch eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten sei.

Sekundäre Endpunkte beinhalten die perioperative Morbidität und Mortalität nach Clavien-Dindo-Klassifikation sowie das Auftreten von Conduit-Nekrose, Chylusfistel

und Lähmung des Nervus recurrens (definiert durch das ECCG). Traten postoperativ mehrere Komplikationen auf, so wurde der höchste Grad nach Clavien-Dindo - also die schwerwiegendste Komplikation - zur Auswertung der Morbidität und Mortalität herangezogen.

Darüber hinaus wurden Reinterventionen erfasst, welche in direktem Zusammenhang mit der erfolgten ATÖR standen (endoluminale Vakuumtherapie, interventionelle Drainage, endoskopische Dilatation). Ebenso ermittelt wurde die Dauer des postoperativen Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalts sowie stationäre Wiederaufnahmen.

2.7.1 Analyse der Serumkonzentration von VEGF und HMGB1

Zur Bestimmung der Beteiligung von VEGF am RIPC-Wirkmechanismus sowie zur Beurteilung der Ischämie- und Reperfusionsschäden anhand HMGB1 auf molekularer Ebene wurden den Patient*innen zu drei Zeitpunkten zwei Serumröhrchen Blut abgenommen: Unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1) sowie drei Stunden danach (t2). Die Entnahme erfolgte je nach zur Verfügung stehenden Zugängen primär arteriell, aber auch peripher- oder zentralvenös. Die Serummonovetten wurden 30 - 60 min nach Abnahme der dritten Blutprobe bei 21 °C und 2500 rpm für 10 min zentrifugiert. Das abpipettierte Serum der jeweils zwei Proben eines Messzeitpunktes wurde gemischt und bei -80 °C in 1,6 ml Röhrchen bis zur weiteren Analyse aufbewahrt.

Die Auswertung der Proben erfolgte mittels kommerzieller Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISAs) Kits:

Die Bestimmung der VEGF-Konzentration im Serum wurde nach Protokoll des Herstellers (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA) ermittelt. Die Proben wurden unverdünnt und in Duplikaten gemessen. Ergaben sich für Proben einer Patientin bzw. eines Patienten Messwerte oberhalb des höchsten Standards, so wurden für eine optimale Vergleichbarkeit die Proben aller Messzeitpunkte der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten 1 : 2 verdünnt und erneut getestet. Die Sensitivität des Assays liegt laut Hersteller bei 9,0 pg/mL. Der Multifunktionale Tecan Infinite 200M ELISA Reader diente zum Auslesen der Platten. Der Variationskoeffizient lag im Mittel bei 3 %.

Die Bestimmung der HMGB1-Konzentration im Serum der Patient*innen erfolgte ebenfalls nach Protokoll des Herstellers (Novus Biologicals, Littleton, Colorado, USA). Hier wurden die Serumproben im Voraus 1 : 501 verdünnt und in Duplikaten getestet. Proben, deren Absorptionswerte über dem höchsten oder unter dem niedrigsten Standard lagen, wurden mit angepasster Verdünnung (1 : 151, 1 : 301; 1 : 801) erneut gemessen. Die Inkubationszeit nach Hinzufügen des Substrats betrug 15 min bei 37 °C. Die Messung der Absorptionswerte erfolgte mit dem Tecan Spark Platten Reader bei 37 °C ($\pm 0,5$). Der mittlere Variationskoeffizient lag bei 4 %.

Mit der Software Graphpad Prism (9.3.1, San Diego, California, USA) wurde anhand der Standardwerte eine Standardkurve als 4-Parameter-Logistik-Kurve erstellt und durch Interpolierung derselben die Konzentrationen der Proben ermittelt.

2.8 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg mittels der Statistiksoftware SAS (9.4, Cary, North Carolina, USA).

Gemäß der Intention-to-treat sowie Per-protocol Analyse wurden die primären und sekundären Endpunkte der RIPC-Gruppe mit denen der sham-Kontrolle verglichen. In die Intention-to-treat Analyse wurden alle Patient*innen mit Randomisierung und Erhalt der RIPC- bzw. sham-RIPC-Intervention einbezogen. Als Per-protocol gelten alle Patient*innen, welche auch nach Randomisierung den Einschlusskriterien entsprachen und alle weiteren Interventionen und Visiten bis zum Studienabschluss protokollgemäß durchlaufen haben.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte deskriptiv. Der primäre Endpunkt, die Anastomoseninsuffizienz, wurde dichotom erfasst und mit einem Zweistichproben-binomialtest mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ausgewertet. Ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurde zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert und Standardabweichung (bei Normalverteilung) oder Median und Range; kategoriale Variablen mit absoluter und relativer Häufigkeit, beschrieben.

Der Vergleich beider Gruppen erfolgte im Falle quantitativer Daten mittels Zweistichproben-T-Test (bei Vorliegen einer Normalverteilung) oder Mann-Whitney-U-Test; kategoriale Merkmale wurden mittels Chi-Quadrat-Test mit ggf. Fishers exaktem Test bewertet.

Zur Identifizierung von möglichen Risikofaktoren für das Auftreten einer AI erfolgten weitere Berechnungen. Zunächst wurden Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Tumoreigenschaften, UICC-Stadium sowie operative Charakteristika in einer univariaten Analyse auf signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Auftreten einer AI und der Gruppe ohne AI untersucht. Alle Variablen mit $p < 0,1$ in der univariaten Analyse wurden anschließend in einer logistischen Regression mittels Rückwärtselimination auf einen Effekt auf das Auftreten einer AI analysiert und die Odds Ratio berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Rekrutierung

Von Dezember 2019 bis Februar 2022 wurden 111 Patient*innen mit Ösophaguskarzinom im Rahmen der ambulanten Sprechstunde der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim auf einen möglichen Einschluss in die vorliegende Studie untersucht. Das letzte Follow-Up wurde am 21.04.2022 abgeschlossen.

Es konnten 56 Patient*innen aus den folgenden Gründen nicht in die Studie eingeschlossen werden: 25 Patient*innen entsprachen nicht den Einschlusskriterien. Weitere 16 Patient*innen erhielten keine operative Therapie. Andere Gründe waren das Vorliegen von Erkrankungen (pAVK, tiefe Armvenenthrombose), welche zum Ausschluss führten ($n = 2$) sowie organisatorische Gründe ($n = 5$). Zudem lehnten acht Patient*innen die Studienteilnahme ab.

Bei der Studiendurchführung kam es insgesamt zu drei Protokollabweichungen. Eine Patientin der Kontroll-Gruppe erhielt aufgrund eines akut perforierten Duodenums statt der geplanten Ösophagusresektion mit ösophagogastraler Anastomose zunächst eine Ulkusübernähung. Im Verlauf erfolgte eine Diskontinuitätsresektion mit Blindverschluss des Magens und Ösophagus. Sie kann demnach nicht in die Analyse der Anastomoseninsuffizienzrate einbezogen werden. Bei den Endpunkten, welche nicht die Anastomose betreffen, ist sie gemäß der Intention-to-treat Definition berücksichtigt. Zudem fiel bei zwei Patient*innen der Interventionsgruppe anhand der intraoperativen Gegebenheiten die Entscheidung zur Anlage einer zervikalen Anastomose, statt der bei Studieneinschluss geplanten thorakalen Anastomose nach Ivor-Lewis.

Die Intervention, RIPC oder sham-RIPC, konnte bei allen Patient*innen wie randomisiert durchgeführt werden. Die Anwendung von RIPC zeigte keinerlei Komplikationen und es konnten keine unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit RIPC identifiziert werden. Somit stehen für die Intention-to-treat Analyse

Daten von 55 Patient*innen zur Verfügung, für die Analyse Per-protocol 54 Datensätze.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer ist in Abbildung 4 gemäß dem CONSORT-Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) als Flussdiagramm veranschaulicht.

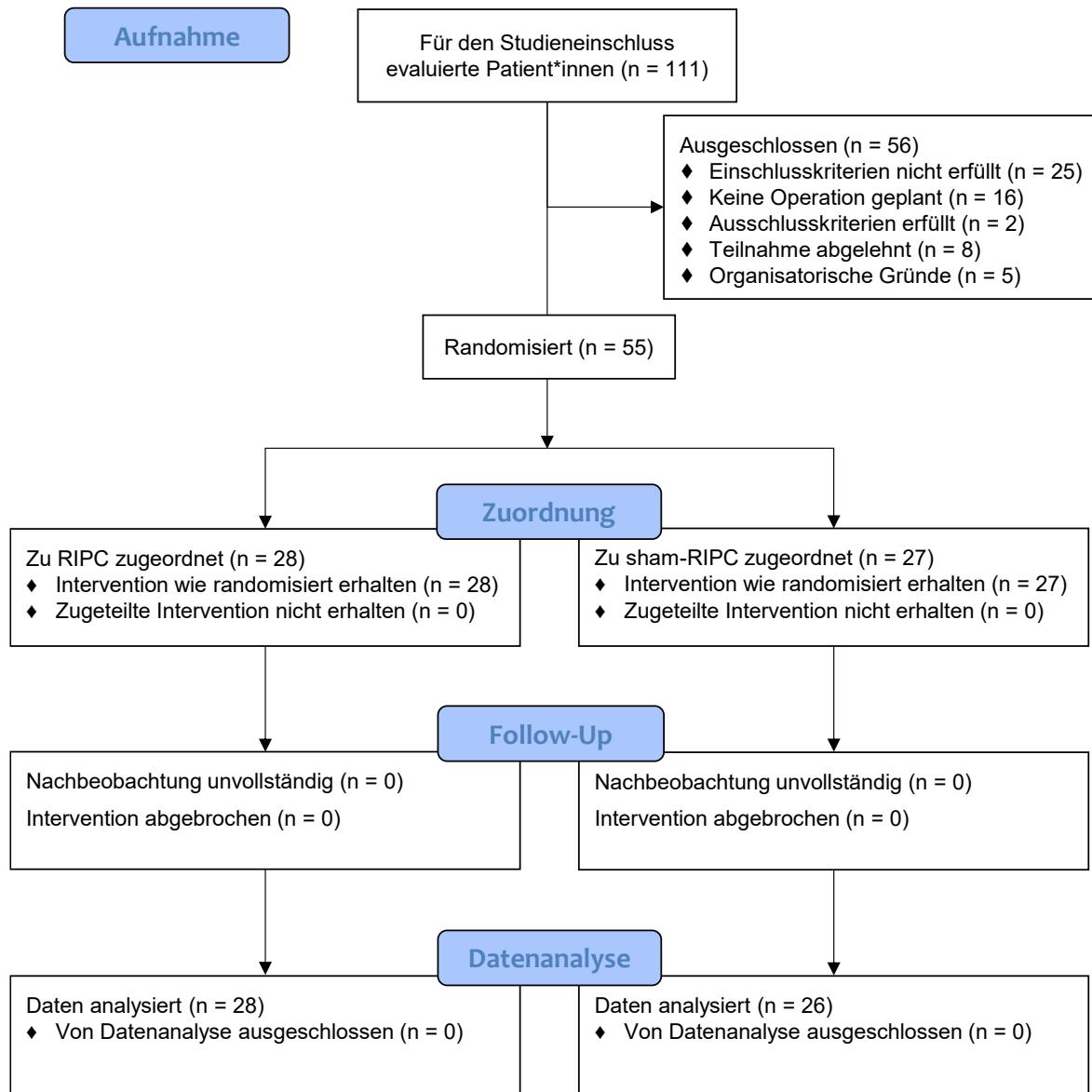


Abbildung 4: CONSORT-Flussdiagramm

3.1.2 Basischarakteristika

Die Gruppenkollektive der Interventions- und Kontrollgruppe sind anhand ihrer Basischarakteristika vergleichbar, es konnten keine relevanten Unterschiede identifiziert werden.

Das mittlere Alter betrug 63,1 Jahre \pm 8,97 (RIPC 61,5 \pm 9,05 Jahre; Kontrolle 64,7 \pm 8,76 Jahre). Das Gesamtkollektiv bestand zum Großteil aus männlichen Patienten (Gesamt n = 46, 84 %; RIPC n = 25, 89 %; Kontrolle n = 21, 78 %). Der Ernährungszustand der Patient*innen, gemessen am BMI und Serumalbumin, war in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar.

3.1.2.1 Komorbiditäten

In der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation), welche Patient*innen anhand vorhandener Komorbiditäten bezüglich ihres operativen Risikos einordnet, wurden etwa zwei Drittel des Patientenkollektivs (n = 36, 65 %) als ASA II klassifiziert (RIPC n = 16, 57 %; Kontrolle n = 20, 74 %). Ein weiteres Drittel (n = 17, 31 %) als ASA III (RIPC n = 10, 36 %; Kontrolle n = 7, 26 %) und zwei Patienten der RIPC-Gruppe als ASA I.

Etwas mehr als die Hälfte der Patient*innen gaben einen Nikotinabusus (RIPC n = 15, 54 %; Kontrolle n = 16, 59 %) mit durchschnittlich 38,8 Pack Years an. Acht Patient*innen litten an Diabetes mellitus: 9 % der Gesamtkohorte (RIPC n = 3, 11 %; Kontrolle n = 2, 7 %) gaben einen nicht insulinpflichtigen Diabetes Mellitus an, 5 % (n = 3) wurden mit Insulin therapiert (RIPC n = 0, 0 %; Kontrolle n = 3, 5 %).

Eine ungleich gewichtete Verteilung der Patient*innen gab es bei zwei Merkmalen. Zum einen litten mehr Patient*innen in der Kontrollgruppe an arteriellem Hypertonus (RIPC n = 12, 43 %; Kontrolle n = 20, 74 %). Zum anderen gab es ausschließlich in der Interventionsgruppe Patient*innen mit Angabe eines Alkoholabusus (RIPC n = 7, 25 %; Kontrolle n = 0, 0 %).

Einen Überblick über die demographischen Daten und Komorbiditäten der Studienkohorte gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika der Studienkohorte

Angaben in Anzahl (Anteil in %), Median (Minimum - Maximum), Mittelwert (\pm Standardabweichung). Abkürzungen: ASA = Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, BMI = Body Mass Index, RIPC = remote ischemic preconditioning.

Patientencharakteristika	RIPC (n = 28)	Kontrolle (n = 27)	Alle (n = 55)
Alter [Jahre]	61,5 \pm 9,05	64,7 \pm 8,76	63,1 \pm 8,97
Geschlecht			
männlich	25 (89 %)	21 (78 %)	46 (84 %)
weiblich	3 (11 %)	6 (22 %)	9 (16 %)
BMI [kg/m²]	25,96 \pm 4,81	27,15 \pm 3,94	26,54 \pm 4,40
Präoperatives Serumalbumin [g/l]	38,0 (25 - 42)	38,6 (27 - 44)	38,0 (25 - 44)
ASA			
I	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
II	16 (57 %)	20 (74 %)	36 (65 %)
III	10 (36 %)	7 (26 %)	17 (31 %)
Diabetes Mellitus			
nicht insulinpflichtig	3 (11 %)	2 (7 %)	5 (9 %)
insulinpflichtig	0 (0 %)	3 (11 %)	3 (5 %)
Arterielle Hypertonie	12 (43 %)	20 (74 %)	32 (58 %)
Nikotinabusus	15 (54 %)	16 (59 %)	31 (56 %)
Pack Years	40 (20 - 120)	40 (2 - 71)	38,8 (2 - 120)
Alkoholabusus	7 (25 %)	0 (0 %)	7 (13 %)
Neoadjuvante Therapie			
Chemotherapie	15 (54 %)	18 (67 %)	33 (60 %)
Kombinierte Radiochemotherapie	7 (25 %)	5 (19 %)	12 (22 %)

3.1.2.2 Tumorcharakteristika

Die deutlich überwiegende Entität der Tumore waren mit 93 % (n = 51) die Adenokarzinome, bei vier Patient*innen wurde histologisch ein Plattenepithelkarzinom gesichert. Die Mehrheit der Teilnehmenden hat eine neoadjuvante Therapie erhalten: 60 % (n = 33) erhielten eine präoperative Chemotherapie und 22 % (n = 12) eine kombinierte Radiochemotherapie. Anhand der Einteilung der Union internationale contre le cancer (UICC), welche die Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation (TNM-Klassifikation) in klinische Stadien zusammenfasst, zeigten sich mehr Patient*innen in fortgeschrittenen Tumorstadien in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe. Die detaillierte TNM-Klassifikation und Stadien der UICC-Klassifikation finden sich neben allen weiteren Tumorcharakteristika in Tabelle 2.

Tabelle 2: Charakteristika des Ösophaguskarzinoms in der Studienkohorte

Angaben in Anzahl (Anteil in %); Abkürzungen: RIPC = remote ischemic preconditioning; UICC = Union for international cancer control. * T0-Status nach neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie; ** Im Falle fehlender postoperativer Angaben wurden präoperative Werte angegeben.

Tumorcharakteristika	RIPC (n = 28)	Kontrolle (n = 27)	Alle (n = 55)
Tumorkontrolle			
Zervikaler Ösophagus	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Mittlerer thorakaler Abschnitt	5 (18 %)	5 (19 %)	10 (18 %)
Unterer thorakaler Abschnitt	11 (39 %)	5 (19 %)	16 (29 %)
Ösophagogastraler Übergang	11 (39 %)	17 (63 %)	28 (51 %)
Tumorhistologie			
Adenokarzinom	25 (89 %)	26 (96 %)	51 (93 %)
Plattenepithelkarzinom	3 (11 %)	1 (4 %)	4 (7 %)
TNM-Klassifikation			
pT-Status			
T0 *	10 (36 %)	8 (30 %)	18 (33 %)
T1a, b	8 (29 %)	4 (15 %)	12 (22 %)
T2	4 (14 %)	5 (19 %)	9 (16 %)
T3	6 (21 %)	10 (37 %)	16 (29 %)
pN-Status			
N0	23 (82 %)	14 (52 %)	37 (67 %)
N1	2 (7 %)	8 (30 %)	10 (18 %)
N2	2 (7 %)	4 (15 %)	6 (11 %)
N3	1 (4 %)	1 (4 %)	2 (4 %)
Grading **			
G1	1 (4 %)	2 (7 %)	3 (5 %)
G2	11 (39 %)	11 (41 %)	22 (40 %)
G3	16 (57 %)	14 (52 %)	30 (55 %)
R-Status			
R0	27 (96 %)	24 (89 %)	51 (93 %)
R1	1 (4 %)	3 (11 %)	4 (7 %)
Fernmetastasen			
M0	27 (96 %)	25 (93 %)	52 (95 %)
M1	1 (4 %)	2 (7 %)	3 (5 %)
UICC-Stadium			
Stadium 0	11 (40 %)	7 (26 %)	18 (33 %)
Stadium IA/IB	9 (32%)	3 (11%)	12 (22%)
Stadium IIA/IIB	1 (4%)	5 (19%)	6 (11%)
Stadium IIIA/IIIB	5 (18%)	10 (37%)	15 (27%)
Stadium IV	2 (8%)	2 (7%)	4 (7%)

3.1.2.3 Chirurgische Verfahren und intraoperative Parameter

Im Rahmen der Anästhesie bekamen 89 % der Patient*innen (n = 49) das Narkotikum Propofol verabreicht (RIPC n = 26, 93 %; Kontrolle n = 23, 85 %).

Der chirurgische Zugang erfolgte thorakal überwiegend Roboter-assistiert (Gesamt n = 43, 80 %; RIPC n = 22, 79 %; Kontrolle n = 22, 81 %). Abdominell war die vorrangig gewählte Methode die konventionelle Laparoskopie (Gesamt n = 35, 64 %; RIPC n = 20, 71 %; Kontrolle n = 16, 56 %). Thorakal war eine Konversion auf einen offenen Zugang in insgesamt vier Fällen (RIPC n = 3, Kontrolle n = 1), abdominell bei zwei Patienten der RIPC-Gruppe notwendig. Im Rahmen der Ösophagusresektion erfolgte bei allen Patient*innen eine thorakale und abdominale Lymphadenektomie (2-Feld-Lymphadenektomie).

Bei zwei Patienten kam es intraoperativ zur Entscheidung für eine zervikale Anastomosenanlage. Bei allen weiteren Patient*innen erfolgte die Anlage der Anastomose intrathorakal mittels Mobilisation und Hochzug des Magenschlauchs nach Ivor-Lewis. Hierbei kam vor allem die End-zu-Seit Technik mittels Zirkular-Stapler zum Einsatz (RIPC n = 22, 79 %; Kontrolle n = 15, 58 %). Im Gegensatz dazu wurden 24 % (n = 13) der Anastomosen Seit-zu-Seit unter Anwendung eines linearen Staplers angelegt (RIPC n = 5, 18 %; Kontrolle n = 8, 31 %). Drei Patienten (7 %) der Kontrollgruppe erhielten eine End-zu-End Anastomose mittels Zirkular-Stapler. In der RIPC-Gruppe wurde eine (4 %) End-zu-End-Anastomose mittels Handnaht angelegt.

Die Operationsdauer, welche sowohl das Andocken des Roboters als auch die Umlagerung der Patient*innen beinhaltete, lag im Median bei 379 min (Spannweite 65 - 610) (RIPC 380 min (254 - 610), Kontrolle 372 min (65 - 548)) und der intraoperative Blutverlust im Median bei 300 ml (50 - 1500) (RIPC Median 300 ml (50 - 1500); Kontrolle 300 ml (100 - 1500)).

Tabelle 3 enthält eine detaillierte Auflistung der chirurgischen Charakteristika und intraoperativen Parameter.

Tabelle 3: Chirurgische Verfahren und intraoperative Parameter

Angaben in Anzahl (Anteil in %), Median (Minimum - Maximum). Abkürzungen: RIPC = remote ischemic preconditioning. *Eine Patientin hat keine Anastomose erhalten.

Operative Charakteristika	RIPC (n = 28)	Kontrolle (n = 27)	Alle (n = 55)
Propofol	26 (93 %)	23 (85 %)	49 (89 %)
nur zur Induktion der Narkose	21 (81 %)	18 (78 %)	39 (80 %)
nur zur Erhaltung der Narkose	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (2 %)
zur Induktion und Erhaltung	5 (19 %)	4 (17 %)	9 (18 %)
Operativer Zugang			
abdominell			
Roboter-assistiert	7 (25 %)	11 (41 %)	18 (33 %)
laparoskopisch	20 (71 %)	16 (59 %)	36 (65 %)
offen	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
thorakal			
Roboter-assistiert	22 (79 %)	22 (81 %)	44 (80 %)
laparoskopisch	5 (18 %)	3 (11 %)	8 (15 %)
offen	1 (4 %)	1 (4 %)	2 (4 %)
nicht thorakal	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (2 %)
Dauer der Operation [Minuten]	380 (254 – 610)	372 (65 - 548)	379 (65 - 610)
Intraoperativer Blutverlust [ml]	300 (50 - 1500)	300 (100 - 1500)	300 (50-1500)
Anastomose *			
Lokalisation			
Zervikal	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Thorakal	26 (93 %)	26 (100 %)	52 (95 %)
Rekonstruktionsverfahren			
Seit-zu-Seit mittels Linear-Stapler	5 (18 %)	8 (31 %)	13 (24 %)
End-zu-Seit mittels Zirkular-Stapler	22 (79 %)	15 (58 %)	37 (69 %)
End-zu-End mittels Zirkular-Stapler	0 (0 %)	3 (12 %)	3 (5 %)
End-zu-End mittels Handnaht	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

3.2 Primärer Endpunkt: Anastomoseninsuffizienzrate

Durch die Anwendung von RIPC zeigte sich keine Reduktion der Rate an Anastomoseninsuffizienzen innerhalb 90 Tage postoperativ (RIPC n = 9, 32 %; vs. Kontrolle n = 9, 35 %; p = 0,847). Auch aufgeschlüsselt nach dem Schweregrad der AI (eingeteilt nach der ECCG) ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (jeweils n = 7 (78 %) mit Grad II und n = 2 (22 %) mit Grad III; p = 1,000).

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich beim Zeitpunkt des Auftretens der AI: Bei Patient*innen der RIPC-Gruppe wurde die Diagnose einer AI im Median am neunten (4 - 23) POD gestellt, in der Kontrollgruppe im Median am vierten (2 - 10) POD (p = 0,013) (Vgl. Abbildung 5).

Darüber hinaus wurde die Abheilung der AI anhand der Dauer der endoluminalen Vakuumtherapie (EndoVac) in Tagen sowie anhand der Anzahl der Schwammwechsel beurteilt. Diese Parameter zeigten sich in beiden Gruppen als vergleichbar (Dauer: RIPC 13,5 (4 - 57) Tage vs. Kontrolle 11 (4 - 66) Tage, p = 0,970; Anzahl EndoVac-Wechsel: RIPC 3 (2 - 10) vs. Kontrolle 4 (2 - 17), p = 0,536).

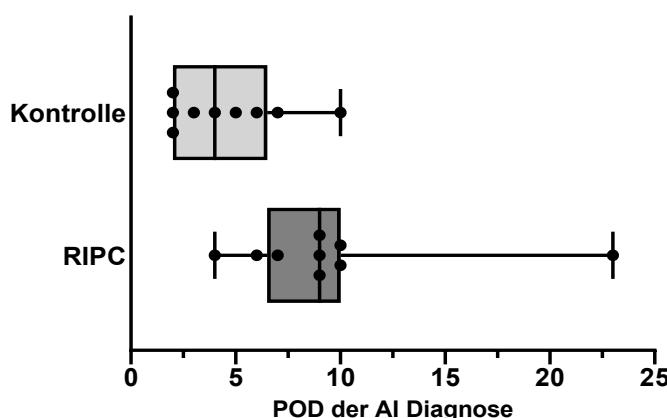


Abbildung 5: Zeitpunkt der Diagnose der Anastomoseninsuffizienz

Kontrolle: n = 26, Median = 4 (2 – 10); RIPC: n = 18, Median = 9 (4 – 23); AI= Anastomoseninsuffizienz, POD = postoperativer Tag, RIPC = remote ischemic preconditioning

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Reinterventionen

Sowohl die Anzahl der Patient*innen, bei denen eine Reintervention aufgrund postoperativer Komplikationen notwendig war (RIPC n = 17 (61 %) vs. Kontrolle n = 18 (67 %), p = 0,781), als auch die Anzahl der Reinterventionen pro Patient*in waren in beiden Gruppen vergleichbar (RIPC 4 (1 - 20) vs. Kontrolle 4,5 (1 - 19), p = 0,643). Als Reintervention erhielten insgesamt acht Patient*innen eine interventionelle Drainage (RIPC n = 2 (7 %) vs. Kontrolle n = 6 (22 %)), 19 Patient*innen wurden mittels endoluminaler Vakuumtherapie behandelt (RIPC n = 9 (32 %) vs. Kontrolle n = 10 (37 %)) und bei 16 weiteren Patient*innen waren sonstige Reinterventionen erforderlich, darunter Ballondilatationen bei Pylorospasmus oder Ösophagusstenosen sowie die Einlage einer Magensonde.

3.3.2 Reoperationen

Reoperationen waren bei insgesamt neun Patient*innen notwendig und traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (RIPC n = 4 (14 %), Kontrolle n = 5 (19 %), p = 0,729). Grund für die Reoperation waren eine AI mit Schweregrad III in jeweils zwei Fällen beider Gruppen. Weitere Komplikationen, welche eine Operation erforderten, waren eine Kolonischämie, ein Enterothorax, ein Pleuraempyem sowie ein perforiertes Duodenalulcus.

3.3.3 Postoperative Krankenhausverweildauer

Die Dauer des normalstationären postoperativen Krankenhausaufenthalts (RIPC 13,5 (7 - 84) Tage vs. Kontrolle 12 (7 - 84) Tage, p = 0,303) sowie die Anzahl der stationären Wiederaufnahmen (RIPC n = 5 (18 %) vs. Kontrolle n = 5 (19 %), p = 1,000) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auch die Anzahl an Patient*innen, die eine intensivmedizinische Versorgung benötigten, war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Dauer der Intensivtherapie unterschied sich mit p = 0,021 signifikant (RIPC 1 (1 - 13) Tage vs. Kontrolle 39 (11 - 44) Tage).

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Endpunkte

Angaben in Anzahl (Anteil in %), Median (Minimum-Maximum). Abkürzungen: AI = Anastomoseninsuffizienz, ECCG = Esophagus Complications Consensus Group, EndoVac = endoluminale Vakuumtherapie, RIPC = remote ischemic preconditioning. *Eine Patientin erhielt keine Anastomose

	RIPC (n = 28)	Kontrolle (n = 27)	Alle (n = 55)	p-Wert
Anastomoseninsuffizienz *	9 (32 %)	9 (35 %)	18 (33 %)	0,847
Schweregrad der AI (ECCG)			1,000	
Grad 2	7 (78 %)	7 (78 %)	14 (78 %)	
Grad 3	2 (22 %)	2 (22 %)	4 (22 %)	
Zeitintervall bis zur Diagnose der AI [Tage]	9 (4 - 23)	4 (2 - 10)	6,5 (2 - 23)	0,013
Reinterventionen				
Reintervention notwendig	17 (61 %)	18 (67 %)	35 (64 %)	0,781
Anzahl Reinterventionen pro Patienten	4 (1 - 20)	4,5 (1 - 19)	4 (1 - 20)	0,643
Art der Reintervention				
Interventionelle Drainage	2 (7 %)	6 (22 %)	8 (15 %)	
Endoluminale Vakuumtherapie	9 (32 %)	10 (37 %)	19 (35 %)	
Dauer der EndoVac-Therapie [Tage]	13,5 (4 - 57)	11 (4 - 66)	13 (4 - 66)	0,970
Anzahl der EndoVac-Wechsel	3 (2 - 10)	4 (2 - 17)	3 (2 - 17)	0,536
Sonstige Reinterventionen	8 (29 %)	8 (30 %)	16 (29 %)	
Reoperation	4 (14 %)	5 (19 %)	9 (16 %)	0,729
AI Grad 3	2 (50 %)	2 (40 %)	4 (44 %)	
Kolonischämie	0 (0 %)	1 (20 %)	1 (11 %)	
Perforiertes Duodenalulcus	0 (0 %)	1 (20 %)	1 (11 %)	
Enterothorax	1 (25 %)	0 (0 %)	1 (11 %)	
Pleuraempyem	1 (25 %)	1 (20 %)	2 (22 %)	
Postoperativer Krankenhausaufenthalt				
Postoperative Liegedauer [Tage]	13,5 (7 - 84)	12 (7 - 84)	13 (7 - 84)	0,303
Intensivmedizinische Versorgung erfolgt	5 (18 %)	4 (15 %)	9 (16 %)	1,000
Dauer der Intensivtherapie [Tage]	1 (1 - 13)	39 (11 - 44)	11 (1 - 44)	0,021
Stationäre Wiederaufnahme	5 (18 %)	5 (19 %)	10 (18 %)	1,000
Postoperative 90-Tage Morbidität				0,104
keine Komplikationen	5 (18 %)	1 (4 %)	6 (11 %)	
Grad I	1 (4 %)	4 (15 %)	5 (9 %)	
Grad II	3 (11 %)	3 (11 %)	6 (11 %)	
Grad IIIa	14 (50 %)	12 (44 %)	26 (47 %)	
Grad IIIb	5 (18 %)	2 (7 %)	7 (13 %)	
Grad IVb	0 (0 %)	2 (7 %)	2 (4 %)	
Grad V	0 (0 %)	3 (11 %)	3 (5 %)	
Komplikationen nach ECCG				
Konduit-Nekrose	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (2 %)	0,491
Chylusfistel	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Lähmung des N. recurrens	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1,000

3.3.4 Postoperative Morbidität und Mortalität

Anhand der postoperativen Morbidität nach Clavien-Dindo innerhalb von 90 Tagen konnte keine signifikante Reduktion in Häufigkeit und Schwere der Komplikationen zwischen RIPC- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Drei Personen der Kontrollgruppe verstarben innerhalb des Studienzeitraums. Todesursachen waren eine respiratorische Insuffizienz sowie eine Sepsis mit Multiorganversagen im Rahmen einer AI. Ein weiterer Patient verstarb aufgrund eines hämorrhagischen Schocks bei massiver Blutung im Bereich der Anastomose. In Tabelle 4 sind die Endpunkte mit den jeweiligen statistischen Maßzahlen dargestellt.

3.3.5 VEGF und HMGB1

Anhand der Analyse der VEGF- und HMGB1-Konzentrationen im Serum zu drei Zeitpunkten sollten die Effekte von RIPC auf den Organismus auf molekularer Ebene sichtbar gemacht werden. Die Analysen ergaben weder im Vergleich der einzelnen Zeitpunkte noch im zeitlichen Verlauf signifikante Ergebnisse. In Tabelle 5 sowie Abbildungen 6-9 sind die Ergebnisse im Detail aufgelistet und grafisch dargestellt.

Tabelle 5: Analyse der VEGF und HMGB1-Konzentration im Serum

Angaben in Median (Minimum - Maximum). Abkürzungen: HMGB1 = high mobility group box 1, RIPC = remote ischemic preconditioning, VEGF = vascular endothelial growth factor. *Eine Person erhielt keine Anastomose und es erfolgte keine Blutabnahme; Messzeitpunkte: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

	RIPC (n = 28)	Kontrolle (n = 26) *	Alle (n = 54)	p
HMGB1 [ng/ml]				
t0	67 (24 - 178)	80 (19 - 318)	70 (19 - 318)	0,457
t1	66 (27 - 129)	56 (18 - 268)	61 (18 - 268)	0,628
t2	47 (21 - 161)	57 (18 - 218)	49 (18 - 218)	0,522
VEGF [pg/ml]				
t0	310 (72 - 879)	271 (64 - 1198)	294 (64 - 1198)	0,849
t1	330 (64 - 1025)	311 (64 - 1061)	379 (64 - 1061)	0,628
t2	373 (105 - 1092)	358 (102 - 1340)	468 (102 - 1340)	0,665

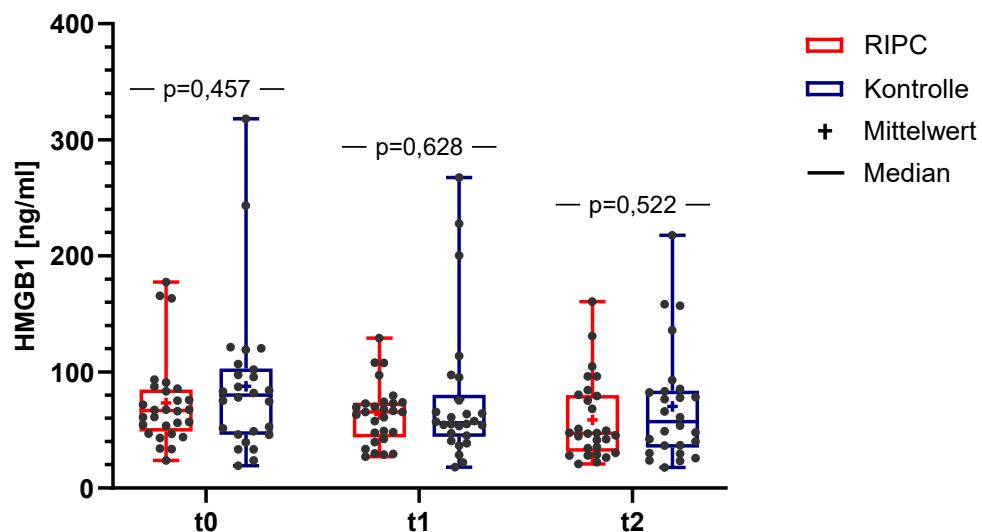


Abbildung 6: HMGB1-Serum-Konzentration RIPC vs. Kontrolle

RIPC (n = 28), Kontrolle (n = 26); Messzeitpunkte: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

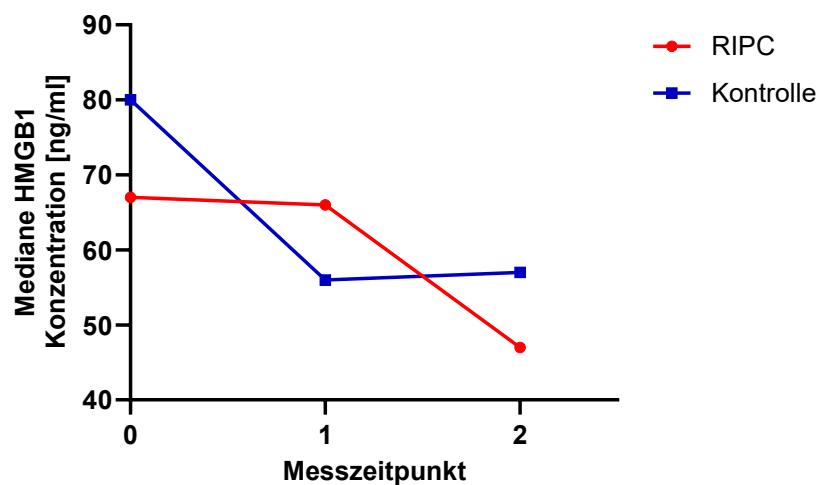


Abbildung 7: Mediane HMGB1-Serum-Konzentration im zeitlichen Verlauf

RIPC (n = 28), Kontrolle (n = 26); Messzeitpunkte: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

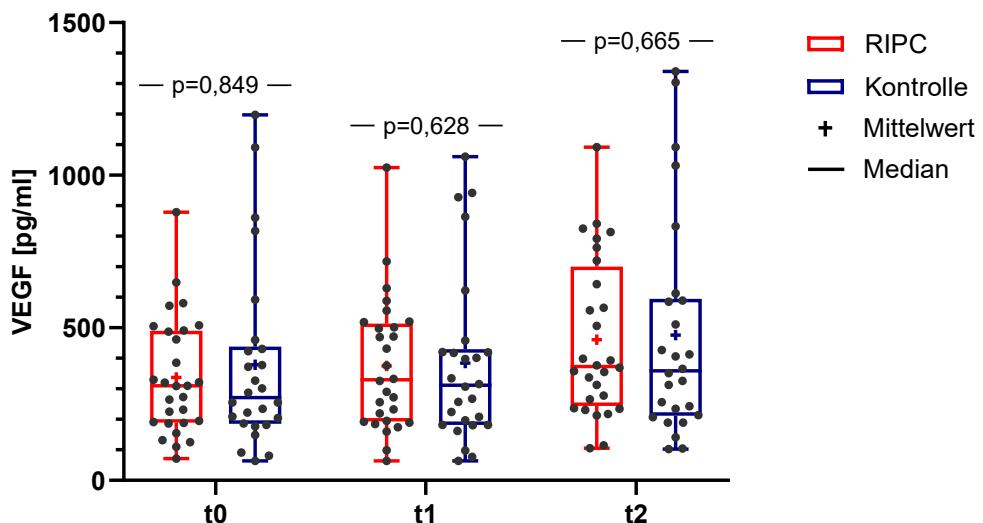


Abbildung 8: VEGF-Serum-Konzentration RIPC vs. Kontrolle

RIPC (n = 28), Kontrolle (n = 26); Messzeitpunkte: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

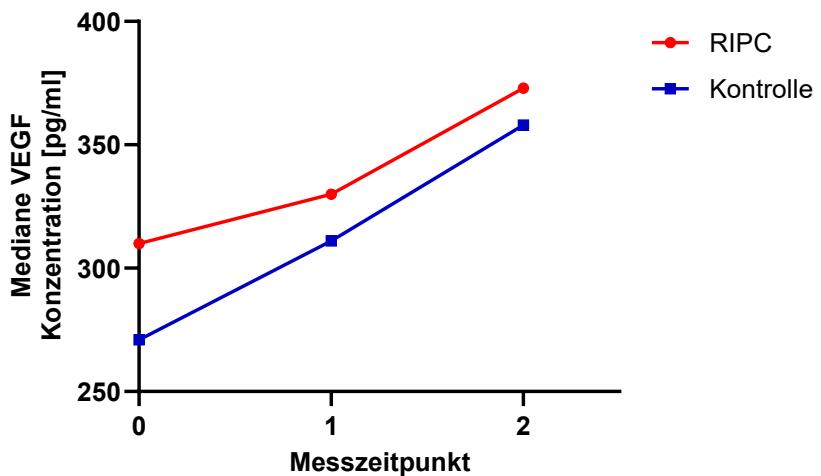


Abbildung 9: Mediane VEGF-Serum-Konzentration im zeitlichen Verlauf

RIPC (n = 28), Kontrolle (n = 26); Messzeitpunkte: unmittelbar vor Anlage der Manschette (t0), direkt nach Durchführung der Intervention (t1), drei Stunden nach t1 (t3)

3.3.6 Multifaktorielle Analyse potenzieller Risikofaktoren für eine AI

Zur Identifizierung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer AI wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierzu erfolgte zunächst eine univariate Analyse zur Erfassung signifikanter Unterschiede in patientenbezogenen Merkmalen sowie operativen Faktoren zwischen Patient*innen mit und

ohne AI. Tabelle 7 und 8 im Anhang zeigen die Ergebnisse aller untersuchten Faktoren.

Der pT-Status und pPn-Status der TNM-Klassifikation sowie die VEGF-Konzentration zu Zeitpunkt t0 und t1 ergaben Unterschiede mit einem $p < 0,10$ und wurden weiter mittels einer multivariaten logistischen Regression analysiert. Bis auf VEGF t1 wurden alle Parameter im Rahmen der Rückwärtseliminierung als nicht signifikant gewertet und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. VEGF t1 zeigte zwar niedrigere Konzentrationen bei Patient*innen mit AI; jedoch ergab sich auch für VEGF t1 in der finalen Analyse mit einer Odds Ratio von 0,997 (95 % KI 0,994 - 1,000, $p = 0,099$) kein Hinweis für einen relevanten Einfluss auf das Auftreten einer AI. (Siehe auch Tabelle 6)

Tabelle 6: Ergebnis der multivariaten logistischen Regression zur Analyse möglicher Risikofaktoren einer AI

Variablen mit $p < 0,1$ in der univariaten Analyse (Tab. 7 u. 8) wurden weiter mittels multivariater logistischer Regression auf einen möglichen Effekt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz untersucht. Die Variablen VEGF t0, pT und pPn wurden im Rahmen der Rückwärtseliminierung als nicht signifikante Faktoren bewertet.

Faktor	OR	95 % KI	p
VEGF t1	0,997	0,994 - 1,000	0,099

4 DISKUSSION

Die vorliegende randomisiert-kontrollierte Pilotstudie untersuchte als erste Studie ihrer Art die potenzielle Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate durch die Anwendung von Ischämischer Fernpräkonditionierung (RIPC) bei 55 Patient*innen mit onkologischer Ösophagusresektion. Als sekundäre Endpunkte wurden die perioperative Morbidität und Mortalität nach Clavien-Dindo-Klassifikation, erforderliche Reinterventionen, die Krankenhausverweildauer sowie die Einflüsse auf molekularer Ebene mit HMGB1 und VEGF untersucht.

Eine Reduktion der AI-Rate blieb aus, jedoch traten AI der Interventionsgruppe signifikant später auf. Außerdem reduzierte sich die Dauer des intensivstationären Aufenthalts bei Patient*innen der RIPC-Gruppe signifikant. Weitere klinische Endpunkte wie die postoperative Morbidität und Dauer des postoperativen Aufenthalts waren vergleichbar in beiden Gruppen. Die HMGB1- und VEGF-Serumkonzentrationen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

4.1 Anastomoseninsuffizienz

Durch RIPC ergab sich keine Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate innerhalb von 90 Tagen postoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es liegen keine vergleichbaren Studien zum Einfluss von RIPC auf die Anastomosenheilung bei Operationen des Ösophagus vor, da die Studienlage zu RIPC am Gastrointestinaltrakt bisher überwiegend auf Zell- und Tiermodellen beruht. Auch in Metaanalysen zu lokalem ICP blieb ein Effekt auf die Rate an AI aus. Hier konnte jedoch – im Gegensatz zur vorliegenden Studie – eine Reduktion des Schweregrads der AI erreicht werden.^{44, 45, 61}

In der Erfassung des Schweregrads ist ein potenzieller Einfluss der routinemäßig durchgeführten ÖGD möglich und bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Durch die ÖGD war die Möglichkeit gegeben, eine Therapie mittels endoluminalem Schwamm oder Stent mit sehr geringem zusätzlichem Risiko und Aufwand einzusetzen. Dies könnte zu einer tendenziell häufigeren Therapieentscheidung für eine interventionelle Therapie auch bei milderer AI

geführt haben und das Fehlen von AI Grad I (entsprechend asymptomatischer AI ohne Therapie) in unserer Studie erklären und einen möglichen Einfluss von RIPC auf den Schweregrad verdecken.

Neben dem Schweregrad der AI wurde auch der Zeitpunkt erhoben, zu welchem die AI diagnostiziert wurde. Interessanterweise variierte der Zeitpunkt des Auftretens der AI zwischen Patient*innen mit RIPC und der Kontrollgruppe signifikant. Während bei in der Kontrollgruppe im Median an POD 4 die Diagnose gestellt wurde, verlängerte sich der Zeitraum in der Interventionsgruppe im Median auf 9 Tage postoperativ. Das verzögerte Auftreten der AI könnte auf einen zumindest vorübergehend protektiven Effekt von RIPC auf die Anastomosenheilung hinweisen, welcher im postoperativen Verlauf jedoch nachlässt.

Führt man den Gedanken weiter, wäre es möglich, dass eine zusätzliche Anwendung von RIPC postoperativ notwendig ist, um den positiven Effekt aufrecht zu erhalten. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass ein stärkerer Reiz erforderlich ist, um langanhaltende Effekte zu erreichen. Dies könnte durch eine Erhöhung der RIPC-Zyklen oder eine Verlängerung der einzelnen Phasen erzielt werden. Diese Hypothesen können jedoch keineswegs aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie abgeleitet werden. Wissenschaftliche Daten aus humanen Studien zum Zusammenhang zwischen Dauer und Anzahl der RIPC-Zyklen und dessen Effektstärke fehlen aktuell. Bislang etablierte sich die auch hier angewandte Methode von drei RIPC-Zyklen mit jeweils fünfminütigen Ischämie- und Reperfusionsphasen in klinischen Studien, jedoch ohne ausreichende wissenschaftliche Grundlage. Der RIPC-Zyklus selbst so wie eine mögliche Wiederholung im postoperativen Verlauf stellen interessante Aspekte für zukünftige Studien dar.

Das Konzept RIPC erst nach einem ischämischen Ereignis anzuwenden, anstatt davor, existiert bereits. Im Kontext der Gastrointestinalen Chirurgie stellte sich die Postkonditionierung zuletzt in einer Studie von Nygaard et al 2022 allerdings eher als negativer Faktor dar. Jeweils kurz vor als auch unmittelbar nach Anlage einer Dünndarmanastomose bei Ferkeln wurde ein Zyklus RIPC (15 min Ischämie mit 30 min Reperfusion) angewandt. Anastomosen, welche sowohl prä- als auch postkonditioniert wurden, zeigten sogar eine signifikant niedrigere Stabilität.⁶² Ein negativer Einfluss von Postkonditionierung auf die Anastomosenheilung ist also

nicht auszuschließen. Zeitpunkt, Intensität und Dauer des RIPC-Stimulus spielen jedoch auch hier einen entscheidenden Einfluss auf dessen Effekte.

4.2 Klinische Outcomes

Ein weiteres signifikantes Ergebnis stellte die Dauer des intensivstationären Aufenthalts dar. Betrachtet man nur die Patient*innen, welche eine intensivmedizinische Versorgung benötigten, verkürzte sich die Dauer des intensivstationären Aufenthalts bei Patient*innen der Interventionsgruppe ($n = 5$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 4$) im Median um 38 Tage (RIPC 1 (1 - 13) Tage vs. Kontrolle 39 (11 - 44) Tage). Dieser erhebliche Unterschied könnte auf Grundlage der protektiven systemischen Effekte von RIPC beruhen. Jedoch lässt er sich nicht durch andere klinische Outcomes, wie die Dauer des gesamten postoperativen stationären Aufenthalts stützen. Auch die Anzahl der Patient*innen, welche eine intensivmedizinische Versorgung benötigten, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. In Kombination mit der kleinen Zahl an Patient*innen, die für diesen Aspekt untersucht wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied trotz statistischer Signifikanz mit $p = 0,021$ durch Zufall und Einfluss anderer Faktoren entstanden ist.

Ein Effekt von RIPC auf andere klinische Parameter blieb in dieser Studie aus. Insgesamt gibt es nur wenige Studien zu den Effekten von RIPC auf klinische Outcomes nach gastrointestinalen Eingriffen. Eine erst kürzlich publizierte randomisiert-kontrollierte Studie von Yang et al. konnte ebenfalls nur einen bedingten Einfluss auf klinische Outcomes nachweisen. Sie untersuchten die Effekte von RIPC auf die Darmfunktion von 80 Patient*innen nach laparoskopisch durchgeführten kolorektalen Eingriffen. Eine Reduktion der postoperativen Ileus Rate als primärer Endpunkt blieb aus. Ebenso zeigte RIPC keine Auswirkung auf die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts oder das Zeitintervall bis zum ersten Flatus. Es ergab sich jedoch eine Reduktion der Zeitspanne bis zum ersten Stuhlgang postoperativ sowie reduzierte Konzentrationen von TNF- α und C-reaktivem Protein (CRP).⁶³ Ähnliche Ergebnisse erzielte die Studie von Yi et al.: hier konnte eine Verbesserung der Darmfunktion (gemessen anhand des iFEED Scores) an POD drei und vier erreicht werden. Ebenso zeigte sich eine Reduktion

von Interleukinen, TNF- α sowie i-FABP (intestinal fatty acid binding protein), ein spezifischer Marker für ischämische Schäden des Darmepithels.⁶⁴

In der Zusammenschau geben neben Tiermodell-Studien auch humane Studien immer wieder Hinweise auf positive Effekte von RIPC auf den postoperativen Verlauf in der gastrointestinale Chirurgie. Allerdings bleiben größere Auswirkungen auf die postoperative Morbidität oder die Krankenhausverweildauer als relevante klinische Parameter aus. Auf mögliche Gründe hierfür wird in Kapitel 4.6 näher eingegangen.

4.3 Evaluierung der Machbarkeit einer multizentrischen Studie

Als Pilotstudie diente diese Studie auch zur Untersuchung der Machbarkeit einer möglichen groß angelegten mulizentrischen Studie. Sowohl die Rekrutierung als auch die Durchführung der Intervention stellte sich als gut machbar heraus. Pro Monat konnten über vier Patient*innen gescreent und davon etwa zwei rekrutiert werden. Die Rekrutierung dieser Studie erfolgte während der weltweiten Covid-19-Krise, in welcher die operativen Kapazitäten deutlich eingeschränkt waren. Daher kann für eine Folgestudie eine noch schnellere Rekrutierung erwartet werden. Eine Hürde in der Einwilligung der Patient*innen war vor allem die zusätzliche ÖGD, welche aus Voruntersuchungen gelegentlich als unangenehm in Erinnerung blieb. Dennoch lehnten nur acht Patient*innen eine Teilnahme ab. Die Durchführung von RIPC konnte in Absprache mit der Anästhesie meist gut in den präoperativen Ablauf integriert werden. Auch bezüglich des 90-Tage-Follow-Up zeigten sich die Patient*innen als sehr kooperativ, sodass hier alle Daten ausgewertet werden konnten. Im Untersuchungszeitraum wurden keine Komplikationen in Zusammenhang mit der Intervention identifiziert. Aufgrund der kleinen Fallzahl als Pilotstudie kann hierdurch keine Aussage zur generellen Sicherheit der Intervention gemacht werden. Jedoch stehen die Ergebnisse im Einklang mit multizentrischen Studien wie RIPHeart und ERICCA, bei denen RIPC ebenfalls keine relevanten Komplikationen zuzuordnen waren.^{33, 34}

Anhand dieser Pilotstudie kann demnach von einer guten Machbarkeit einer großangelegten multizentrischen Studie zur Untersuchung von RIPC auf die AI-Rate nach Ösophagusresektionen ausgegangen werden. Dennoch ist die Sinnhaftigkeit einer solchen multizentrischen RCT kritisch zu diskutieren, da sich

bezüglich des primären Endpunktes keine signifikanten Unterschiede ergaben. Letztlich könnte man die Hypothese für eine Folge-RCT auf Basis der hier vorgelegten Ergebnisse variieren. Beispielsweise könnte man in einem konfirmatorischen Studiendesign überprüfen, ob es tatsächlich eine temporäre Anastomosenprotektion durch RIPC gibt. Allerdings bleibt dann wiederum zu hinterfragen, ob dies tatsächlich noch einem klinischen und patientenrelevanten Effekt entspricht.

4.4 HMGB1 und VEGF

Zur Überprüfung des protektiven Effekts von RIPC auch auf molekularer Ebene sowie zum Verständnis der zugrundeliegenden Signalwege, erfolgte die Untersuchung der Patientenserien auf VEGF und HMGB1.

Als quantitativer Marker für den Zelluntergang diente HMGB1. So erwarteten wir in der Interventionsgruppe - entsprechend der Reduktion der I/R-Schäden - eine Reduktion der HMGB1-Konzentration. Es konnte jedoch kein Unterschied im Vergleich beider Gruppen festgestellt werden. Insgesamt zeigte sich eine sehr hohe Varianz der Konzentrationen zwischen den einzelnen Patient*innen, was die Ermittlung signifikanter Unterschiede erschwert haben könnte.

Darüber hinaus ist HMGB1 als ubiquitärer Marker für den Untergang von Zellen möglicherweise zu unspezifisch, um Veränderungen im Gastrointestinaltrakt ausreichend zu detektieren. Andere Studien, welche RIPC im Kontext des Gastrointestinaltrakts untersuchten, wählten das intestinal fatty acid binding protein (iFABP) als spezifischen Marker für I/R-Schäden des Darms.^{36, 64} iFABP ist unter normalen Umständen im Blut nicht detektierbar. Kommt es beispielsweise durch Ischämie zur Schädigung des Darmepithels, hat dies eine Steigerung der Permeabilität der Epithelzellen mit raschem Anstieg der iFABP-Konzentration im Blut zur Folge. Das Protein stellt daher einen frühen und spezifischen Marker für Schäden des Darmepithels dar und könnte besser geeignet sein, um eine Reduktion der I/R-Schäden durch RIPC zu detektieren.^{65, 66}

VEGF analysierten wir in seiner Rolle als Mediator der RIPC-Wirkung. Auch hier zeigte sich eine große Varianz innerhalb der Studienkohorte. Insgesamt stieg die VEGF-Konzentration im Verlauf an, allerdings in beiden Gruppen gleichartig,

sodass von einer generellen Stimulation der VEGF-Sekretion ausgegangen werden kann, die nicht auf RIPC zurückzuführen ist oder die Effekte von RIPC selbst maskiert haben könnte. Mehreren Studien zufolge haben größere chirurgische Eingriffe selbst einen proangiogenetischen Effekt, welcher mit erhöhten VEGF-Konzentrationen am ersten postoperativen Tag bis 4 Wochen postoperativ einhergeht. Mechanistisch wird eine Induktion der VEGF-Sekretion vermutet, welche durch Hypoxie und Gewebeverletzungen im Rahmen der Operation ausgelöst wird.⁶⁷ Dieser Effekt könnte die durch RIPC vermittelte VEGF-Stimulation überlagern.

Im Rahmen der Risikofaktorenanalyse untersuchten wir die Serumkonzentrationen auch im Zusammenhang mit dem Auftreten einer AI. Hier zeigte sich zum Zeitpunkt unmittelbar nach Durchführung der Intervention bzw. Schein-Intervention (t1) eine niedrigere VEGF-Konzentration bei Patient*innen mit AI. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Studien, welche VEGF als einen entscheidenden Effektor in der Heilung von Anastomosen vermuten.^{51, 52} Mit einer Odds Ratio von 0,997 konnte in unserer Analyse statistisch jedoch kein relevanter Einfluss von VEGF auf die AI-Rate belegt werden. Eine Vielzahl von Faktoren spielen eine Rolle in der Heilung von Anastomosen, sodass die Effekte der einzelnen Mediatoren anteilig klein ausfallen und eine größere Fallzahl erforderlich ist, um die ausreichende statistische Power für signifikante Ergebnisse zu erlangen.

4.5 Stärken und Limitationen der vorgelegten Studie

Dies ist die erste Studie, welche die Wirkung von RIPC auf die AI-Rate nach onkologischen Ösophagusresektionen untersucht. Sie stellt einen wichtigen Schritt in der Erforschung der Wirkung von RIPC auf den Gastrointestinaltrakt und dessen klinische Bedeutung dar. Während zu einer Vielzahl von Organen bereits klinische Studien existieren, fällt die Studienlage zum Gastrointestinaltrakt noch sehr mangelhaft aus. Daher erfolgte in dieser Studie die Translation der vielversprechenden präklinischen Studien ins klinische Setting. Während in Tiermodellen meist histologische Parameter oder die Stabilität der Anastomose anhand von Stresstests untersucht wurden, war der Fokus in dieser Studie primär auf klinische Outcomes wie die postoperative Morbidität und Mortalität gerichtet.

Zur besseren studienübergreifenden Vergleichbarkeit und Auswertung, wurden die von der ECCG entworfenen Definitionen für eine AI und deren Schweregrade genutzt. Ebenfalls wurden die von der ECCG benannten relevanten Komplikationen erfasst. Um eine möglichst hohe Aussagekraft zu erreichen, wurden sowohl klinische Parameter wie auch deren molekulare Grundlage (HMGB1, VEGF) als sogenanntes „proof-of-principle“ untersucht. Als randomisiert-kontrollierte dreifach verblindete Studie, handelt es sich um eine Studie mit hoher wissenschaftlicher Aussagekraft.

In der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie sind dennoch folgende Limitationen zu beachten:

Insgesamt zeigte sich eine, im Vergleich zur Literatur, relativ hohe Rate an AI. Zwei der drei Operateure befanden sich noch in ihrer Lernkurve. Zudem wurde im Studienzeitraum die Technik der Anastomosierung umgestellt, was zusätzlich zu einer prolongierten Lernkurve beigetragen haben könnte. Weiterhin wurden durch die routinemäßig durchgeführte ÖGD auch klinisch inapparente AI erkannt, welche in anderen Studien teils nicht erfasst wurden. Ein weiterer Effekt, welcher die Rate der AI beeinflusst, ist die für lange Zeit uneinheitliche Definition einer Anastomoseninsuffizienz. Die Einführung einer einheitlichen Definition durch die ECCG war ein wichtiger Schritt, muss aber erst noch konsequent in Studien eingesetzt werden, um vergleichbare Daten zu erhalten. Bisher schwanken die in der Literatur angegebenen Raten für das Auftreten einer AI zwischen 0 % und 49 %¹⁰. Ein weiterer Faktor für heterogene Komplikationsraten in der Literatur ist der Publikationsbias, der beschreibt, dass vorrangig Studien mit positiven Ergebnissen publiziert werden und solche mit neutralen oder negativen seltener eingereicht und veröffentlicht werden. Gerade bei der Angabe von Komplikationsraten ist von einem verstärkten Bias auszugehen. Die wahre Rate an AI könnte also höher liegen als die in der Literatur beschriebene.

Eine weitere Limitation stellt die kleine Fallzahl von 55 Patient*innen in einem monozentrischen Design dar. Eine Fallzahlanalyse zum Erreichen der entsprechenden statistischen Power war im Rahmen des Studiendesigns als Pilotstudie nicht erfolgt. Die Fallzahl könnte daher zu klein sein, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Darüber hinaus ist die Entstehung einer AI durch viele Faktoren beeinflusst. Durch die Randomisierung der Gruppen konnte ein Einfluss unerwünschter Faktoren der Studienkohorte minimiert werden. Dennoch zeigten sich nicht alle Merkmale gleichmäßig verteilt. Einerseits gaben nur Patient*innen der Interventionsgruppe einen Alkoholabusus an, andererseits litten mehr Patient*innen der Kontrollgruppe an arterieller Hypertonie. Zudem befanden sich in der Kontrollgruppe mehr Patient*innen in fortgeschrittenen Tumorstadien (höhere UICC-Stadien) als in der Interventionsgruppe. Weitere Parameter, die den Gesundheitszustand und Komorbiditäten erfassen – insbesondere die ASA-Klassifikation –, waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Armen, sodass insgesamt von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ausgegangen werden kann.

Neben Komorbiditäten spielt auch die chirurgische Technik eine entscheidende Rolle: Die Eingriffe wurden durch drei verschiedene Operateure und mit unterschiedlichen Nahttechniken durchgeführt. Das reduziert die Homogenität der Studienbedingungen und könnte damit die Ergebnisse als zusätzlicher Faktor maßgeblich beeinflusst haben.

4.6 Hürden in der Translation von RIPC in die klinische Forschung

Die Translation der vielversprechenden Zell- und Tiermodelle in humane Studien mit klinischem Setting stellt für RIPC aller Organsysteme eine große Herausforderung dar. Auch großangelegte multizentrische Studien wie RIPHeart und ERICCA, welche über 3000 Patient*innen zu klinischen Outcomes nach kardialen Operationen untersuchten, gelang es wider Erwarten nicht positive Ergebnisse zu erzielen.^{33, 34} Daher kommt der Untersuchung möglicher Hürden und Störfaktoren in der klinischen Anwendung von RIPC aktuell eine große Bedeutung zu. Studien an Tieren werden unter Laborbedingungen mit in der Regel gesunden, jungen Tieren ohne Komorbiditäten und ohne Einfluss von Medikamenten durchgeführt. Im Gegensatz dazu stehen klinische Studien unter dem Einfluss einer Vielzahl an Faktoren, welche den protektiven Effekt von RIPC maßgeblich beeinflussen können und das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse erklären kann⁶⁸.

Als möglicher Störfaktor wurde beispielsweise Propofol identifiziert, eines der meistgenutzten Standardnarkotika. Dies ergab zum einen eine posthoc-Analyse der RIPHeart und ERICCA Studien³⁵. Zum anderen zeigte eine Metaanalyse von

Zangrillo et al. eine Reduktion der postoperativen Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen beim Einsatz von ausschließlich volatilen Anästhetika statt Propofol⁶⁹. Auch in der vorliegenden Studie könnte Propofol einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. 89 % der Patient*innen erhielten Propofol zur Narkoseeinleitung oder -aufrechterhaltung. Mechanistisch könnte Propofol laut Gan et al. im Gastrointestinaltrakt selbst durch die Inhibition von NADPH eine Protektion vor I/R-Schäden bewirken und somit den Effekt von RIPC maskieren⁷⁰. Allerdings gibt es auch Studien, welche trotz Einsatz von Propofol protektive Effekte von RIPC zeigen konnten³⁶.

Neben Propofol wird eine Vielzahl weiterer Faktoren vermutet, die die protektiven Effekte von RIPC beeinflussen. Dazu zählen Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus sowie verschiedene Medikamente⁶⁸. Auch in dieser Studie war der Großteil der Patient*innen ASA II oder ASA III klassifiziert, hatte also entsprechende Vorerkrankungen.

Ein weiterer Aspekt, welcher die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Tiermodelle und derer klinischer Studien erklären kann, ist ein Publikationsbias. Dieser scheint bei Tier- und Zellmodellen noch höher als in humanen Studien zu sein. Demnach werden im Vergleich weniger negativ ausgefallene Tiermodelle als negative humane Studien veröffentlicht.⁶⁸

4.7 Ausblick

Zusammenfassend kann auf Grundlage dieser Studie keine Empfehlung zur Anwendung von RIPC bei Ösophagusresektionen in der klinischen Praxis gegeben werden. Dennoch deutet die Verzögerung des Auftretens der AI auf einen möglichen – zumindest vorübergehenden – protektiven Effekt von RIPC hin. Zudem erwies die Pilotstudie eine gute Machbarkeit im Hinblick auf eine multizentrische Studie.

Aktuell bestehen allerdings noch zu viele Unklarheiten in der Anwendung von RIPC am Menschen. Daher sollten zukünftige Studien sich zunächst auf die Analyse potenzieller Störfaktoren konzentrieren. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Untersuchung des optimalen RIPC-Zyklus: zu welchem Zeitpunkt, mit welcher Dauer und Anzahl an RIPC-Zyklen kann der größte Effekt erzielt werden? Erst wenn

diese Fragen beantwortet sind, ist die Durchführung einer großen multizentrischen Studie zur Untersuchung des Effekts von RIPC auf die Anastomosenheilung bei Ösophagusresektionen sinnvoll.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Erkrankung der Speiseröhre und des gastroösophagealen Übergangs mit einer aktuellen 5-Jahres-Überlebensrate von nur 25 %. Die Ösophagusresektion, als zentrale Therapie mit kurativem Ansatz, gilt als einer der komplexesten viszeralchirurgischen Eingriffe mit einer Komplikationsrate von bis zu 60 %, selbst in high-volume Zentren. Die Anastomoseninsuffizienz stellt mit einer Inzidenz von 0 - 49 % eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen dar. Akut kann sie lebensbedrohliche Sekundärkomplikationen von einer Pneumonie bis hin zur Sepsis mit tödlichem Multiorganversagen nach sich ziehen. Auch langfristig leiden Patient*innen nach einer Anastomoseninsuffizienz häufiger unter Strikturen sowie einem schlechteren funktionellen Outcome und geringerem Langzeitüberleben. Neben den Komorbiditäten der Patient*innen und operativ-technischen Faktoren sind ischämische Verhältnisse eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz.

Ischämische Fernpräkonditionierung (engl. Remote ischemic preconditioning, RIPC) ist eine experimentelle Methode zur Reduktion von Ischämie-Reperfusions-Schäden. Dabei werden an einem vom Zielorgan entfernten Organ („remote“) vor Eintritt des schädlichen ischämischen Ereignisses („pre“) kurze Zyklen von nicht-schädlichen ischämischen Reizen induziert. Dadurch werden komplexe körpereigene Wirkmechanismen ausgelöst, die die Resilienz des Zielorgans gegen Ischämie-Reperfusions-Schäden erhöhen. Diese protektive Wirkung konnte bereits an verschiedenen Organsystemen wie Herz, Lunge, Leber und Darm gezeigt werden.

Diese Studie untersuchte als erste randomisiert-kontrollierte dreifach verblindete Pilotstudie RIPC zur Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate innerhalb von 90 Tagen postoperativ bei Patient*innen nach onkologischer Ösophagusresektion. Als sekundäre Endpunkte wurden klinische Parameter wie die postoperative 90-Tage-Morbidität und -Mortalität nach Clavien-Dindo sowie die Krankenhausverweildauer untersucht. Zur Überprüfung des protektiven Effekts von RIPC auch auf molekularer Ebene sowie zum Verständnis der zugrundeliegenden Signalwege erfolgte zudem die Analyse der Patientenserum auf HMGB1, als Marker für Zelluntergang, sowie VEGF als potenzieller Mediator der RIPC-Wirkung.

Im Zeitraum von Dezember 2019 bis Februar 2022 wurden insgesamt 55 Patient*innen (RIPC-Gruppe n = 28, Kontrollgruppe n = 27) im Rahmen der Studie untersucht. Die Anastomoseninsuffizienzrate war in beiden Gruppen vergleichbar (RIPC n = 9, 32 %; vs. Kontrolle n = 9, 35 %; p = 0,847). Die Diagnose der Anastomoseninsuffizienz erfolgte in der RIPC-Gruppe im Median fünf Tage später als in der Kontrollgruppe (RIPC 9 (4 - 23) Tage vs. Kontrolle 4 (2 - 10) Tage, p = 0,013). Der Schweregrad der Anastomoseninsuffizienz sowie die Dauer der endoluminalen Vakuumtherapie war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch die postoperative 90-Tages-Morbidität und Mortalität nach Clavien-Dindo sowie die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen RIPC- und Kontrollgruppe. Lediglich die Dauer der intensivmedizinischen Versorgung war in der RIPC-Gruppe im Median um 38 Tage kürzer als in der Kontrollgruppe (RIPC n = 5, 1 (1 - 13) Tage vs. Kontrolle n = 5, 39 (11 - 44) Tage, p = 0,021). Die Analyse der VEGF- und HMGB1-Konzentrationen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen RIPC- und Kontrollgruppe. Als Pilotstudie erwies sich die Rekrutierung und Durchführung der Intervention als gut machbar. Es konnten keine Komplikationen in Zusammenhang mit der Studienintervention identifiziert werden.

Das spätere Auftreten der Insuffizienz sowie die Verkürzung der intensivstationären Versorgung könnte Hinweis auf einen, zumindest vorübergehenden, protektiven Effekt von RIPC geben. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Studie sind die Ergebnisse jedoch vorsichtig zu beurteilen. Eine Empfehlung zur klinischen Anwendung von RIPC kann auf Grundlage dieser Studie nicht getroffen werden. Die Translation vielversprechender Ergebnisse der Tiermodelle in klinische Studien stellt die Forschung zu RIPC auch an anderen Organsystemen vor eine große Herausforderung. Eine Vielzahl an Faktoren wird diskutiert, welche die Mechanismen von RIPC beeinflussen und das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse erklären könnten. Weitere Studien sind nötig, um zum einen potenzielle Störfaktoren von RIPC zu analysieren und zum anderen den Zeitpunkt, die Dauer und Anzahl der RIPC-Zyklen mit der größten Effektstärke zu identifizieren. Erst nach Klärung und unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist eine großangelegte multizentrische Studie sinnvoll, um die Effekte von RIPC auf die Anastomosenheilung bei Ösophagusresektionen weiter zu untersuchen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71: 209-249, 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Erdmann, F, Spix, C, Katalinic, A, Christ, M, Folkerts, J, Hansmann, J, Kranzhöfer, K, Kunz, B, Manegold, K, Penzkofer, A, Treml, K, Vollmer, G, Weg-Remers, S, Barnes, B, Buttmann-Schweiger, N, Dahm, S, Fiebig, J, Franke, M, Gurung-Schöpfel, I, Haberland, J, Imhoff, M, Kraywinkel, K, Starker, A, von Berenberg-Gossler, P, Wienecke, A: Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut, 2021 S. 172.
3. Arnold, M, Laversanne, M, Brown, LM, Devesa, SS, Bray, F: Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*, 112: 1247-1255, 2017. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.155>
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, DK, AWMF),: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0, AWMF 2021, Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
5. Kamarajah, SK, Bundred, JR, Singh, P, Pasquali, S, Griffiths, EA: Anastomotic techniques for oesophagectomy for malignancy: systematic review and network meta-analysis. *BJS Open*, 4: 563-576, 2020. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50298>
6. Hoepfner, J, Plum, PS, Buhr, H, Gockel, I, Lorenz, D, Ghadimi, M, Bruns, C: [Surgical treatment of esophageal cancer-Indicators for quality in diagnostics and treatment]. *Chirurg*, 92: 350-360, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01267-8>
7. Deng, J, Su, Q, Ren, Z, Wen, J, Xue, Z, Zhang, L, Chu, X: Comparison of short-term outcomes between minimally invasive McKeown and Ivor Lewis esophagectomy for esophageal or junctional cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 11: 6057-6069, 2018. <https://doi.org/10.2147/ott.S169488>
8. Low, DE, Kuppusamy, MK, Alderson, D, Ceccanello, I, Chang, AC, Darling, G, Davies, A, D'Journo, XB, Gisbertz, SS, Griffin, SM, Hardwick, R, Hoelscher, A, Hofstetter, W, Jobe, B, Kitagawa, Y, Law, S, Mariette, C, Maynard, N, Morse, CR, Nafteux, P, Pera, M, Pramesh, CS, Puig, S, Reynolds, JV, Schroeder, W, Smithers, M, Wijnhoven, BPL: Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg*, 269: 291-298, 2019. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002611>
9. Low, DE, Alderson, D, Ceccanello, I, Chang, AC, Darling, GE, D'Journo, XB, Griffin, SM, Hölscher, AH, Hofstetter, WL, Jobe, BA, Kitagawa, Y, Kucharczuk, JC, Law, SY, Lerut, TE, Maynard, N, Pera, M, Peters, JH, Pramesh, CS, Reynolds, JV, Smithers, BM, van Lanschot, JJ: International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*, 262: 286-294, 2015. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001098>

10. Kamarajah, SK, Lin, A, Tharmaraja, T, Bharwada, Y, Bundred, JR, Nepogodiev, D, Evans, RPT, Singh, P, Griffiths, EA: Risk factors and outcomes associated with anastomotic leaks following esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*, 33, 2020. <https://doi.org/10.1093/dote/doz089>
11. van Heijl, M, van Wijngaarden, AK, Lagarde, SM, Busch, OR, van Lanschot, JJ, van Berge Henegouwen, MI: Intrathoracic manifestations of cervical anastomotic leaks after transhiatal and transthoracic oesophagectomy. *Br J Surg*, 97: 726-731, 2010. <https://doi.org/10.1002/bjs.6971>
12. Struecker, B, Andreou, A, Chopra, S, Heilmann, AC, Spenke, J, Denecke, C, Sauer, IM, Bahra, M, Pratschke, J, Biebl, M: Evaluation of Anastomotic Leak after Esophagectomy for Esophageal Cancer: Typical Time Point of Occurrence, Mode of Diagnosis, Value of Routine Radiocontrast Agent Studies and Therapeutic Options. *Dig Surg*, 35: 419-426, 2018. <https://doi.org/10.1159/000480357>
13. Markar, S, Gronnier, C, Duhamel, A, Mabrut, JY, Bail, JP, Carrere, N, Lefevre, JH, Brigand, C, Vaillant, JC, Adham, M, Msika, S, Demartines, N, Nakadi, IE, Meunier, B, Collet, D, Mariette, C, Fregat working group, F, Afc: The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Ann Surg*, 262: 972-980, 2015. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001011>
14. van der Schaaf, M, Lagergren, J, Lagergren, P: Persisting symptoms after intrathoracic anastomotic leak following oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*, 99: 95-99, 2012. <https://doi.org/10.1002/bjs.7750>
15. Barbaro, A, Eldredge, TA, Shenfine, J: Diagnosing anastomotic leak post-esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus*, 34, 2021. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa076>
16. Fabbri, M, Hagens, ERC, van Berge Henegouwen, MI, Gisbertz, SS: Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment. *Dis Esophagus*, 34, 2021. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa039>
17. Miller, DL, Helms, GA, Mayfield, WR: Evaluation of Esophageal Anastomotic Integrity With Serial Pleural Amylase Levels. *Ann Thorac Surg*, 105: 200-206, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.053>
18. Verstegen, MHP, Bouwense, SAW, van Workum, F, Ten Broek, R, Siersema, PD, Rovers, M, Rosman, C: Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review. *World J Emerg Surg*, 14: 17, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0235-4>
19. Rodella, L, Laterza, E, De Manzoni, G, Kind, R, Lombardo, F, Catalano, F, Ricci, F, Cordiano, C: Endoscopic clipping of anastomotic leakages in esophagogastric surgery. *Endoscopy*, 30: 453-456, 1998. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001307>
20. Scognamiglio, P, Reeh, M, Karstens, K, Bellon, E, Kantowski, M, Schön, G, Zapf, A, Chon, SH, Izbicki, JR, Tachezy, M: Endoscopic vacuum therapy versus stenting for postoperative esophago-enteric anastomotic leakage: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 52: 632-642, 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1149-1741>
21. Virgilio, E, Ceci, D, Cavallini, M: Surgical Endoscopic Vacuum-assisted Closure Therapy (EVAC) in Treating Anastomotic Leakages After Major Resective

- Surgery of Esophageal and Gastric Cancer. *Anticancer Res*, 38: 5581-5587, 2018. <https://doi.org/10.21873/anticanres.12892>
22. Markar, SR, Arya, S, Karthikesalingam, A, Hanna, GB: Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 20: 4274-4281, 2013. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3189-x>
23. Markar, SR, Karthikesalingam, A, Vyas, S, Hashemi, M, Winslet, M: Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 15: 876-884, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1426-9>
24. Kassis, ES, Kosinski, AS, Ross, P, Jr., Koppes, KE, Donahue, JM, Daniel, VC: Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg*, 96: 1919-1926, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.119>
25. Liebermann-Meffert, DM, Meier, R, Siewert, JR: Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 54: 1110-1115, 1992. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90077-h](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90077-h)
26. Zehetner, J, DeMeester, SR, Alicuben, ET, Oh, DS, Lipham, JC, Hagen, JA, DeMeester, TR: Intraoperative Assessment of Perfusion of the Gastric Graft and Correlation With Anastomotic Leaks After Esophagectomy. *Ann Surg*, 262: 74-78, 2015. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000811>
27. Gooszen, JAH, Goense, L, Gisbertz, SS, Ruurda, JP, van Hillegersberg, R, van Berge Henegouwen, MI: Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*, 105: 552-560, 2018. <https://doi.org/10.1002/bjs.10728>
28. Lamidi, S, Baker, DM, Wilson, MJ, Lee, MJ: Remote Ischemic Preconditioning in Non-cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Surg Res*, 261: 261-273, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.12.037>
29. Murry, CE, Jennings, RB, Reimer, KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74: 1124-1136, 1986. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
30. Przyklenk, K, Bauer, B, Ovize, M, Kloner, RA, Whittaker, P: Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 87: 893-899, 1993. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>
31. Kharbanda, RK, Mortensen, UM, White, PA, Kristiansen, SB, Schmidt, MR, Hoschitzky, JA, Vogel, M, Sorensen, K, Redington, AN, MacAllister, R: Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*, 106: 2881-2883, 2002. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000043806.51912.9b>
32. Stokfisz, K, Ledakowicz-Polak, A, Zagorski, M, Zielinska, M: Ischaemic preconditioning - Current knowledge and potential future applications after 30 years of experience. *Adv Med Sci*, 62: 307-316, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.006>
33. Meybohm, P, Bein, B, Brosteanu, O, Cremer, J, Gruenewald, M, Stoppe, C, Coburn, M, Schaelte, G, Böning, A, Niemann, B, Roesner, J, Kletzin, F, Strouhal, U, Reyher, C, Laufenberg-Feldmann, R, Ferner, M, Brandes, IF, Bauer, M, Stehr, SN, Kortgen, A, Wittmann, M, Baumgarten, G, Meyer-Treschan, T, Kienbaum, P, Heringlake, M, Schön, J, Sander, M, Treskatsch, S, Smul, T, Wolwender, E, Schilling, T, Fuernau, G, Hasenclever, D, Zacharowski, K: A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for

- Heart Surgery. *N Engl J Med*, 373: 1397-1407, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413579>
34. 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: Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 373: 1408-1417, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413534>
35. Ney, J, Hoffmann, K, Meybohm, P, Goetzenich, A, Kraemer, S, Benstöm, C, Weber, NC, Bickenbach, J, Rossaint, R, Marx, G, Zacharowski, K, Bernhagen, J, Stoppe, C: Remote Ischemic Preconditioning Does Not Affect the Release of Humoral Factors in Propofol-Anesthetized Cardiac Surgery Patients: A Secondary Analysis of the RIPHeart Study. *Int J Mol Sci*, 19, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19041094>
36. Li, C, Li, YS, Xu, M, Wen, SH, Yao, X, Wu, Y, Huang, CY, Huang, WQ, Liu, KX: Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 118: 842-852, 2013. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182850da5>
37. Brzozowski, T, Konturek, PC, Konturek, SJ, Pajdo, R, Kwiecien, S, Pawlik, M, Drozdowicz, D, Sliwowski, Z, Pawlik, WW: Ischemic preconditioning of remote organs attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of prostaglandins and sensory nerves. *Eur J Pharmacol*, 499: 201-213, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.072>
38. Saeki, I, Matsuura, T, Hayashida, M, Taguchi, T: Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine. *Pediatr Surg Int*, 27: 857-862, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2810-3>
39. Vlasov, TD, Smirnov, DA, Nutfullina, GM: Preconditioning of the small intestine to ischemia in rats. *Neurosci Behav Physiol*, 32: 449-453, 2002. <https://doi.org/10.1023/a:1015896614819>
40. Struck, R, Wittmann, M, Muller, S, Meybohm, P, Muller, A, Bagci, S: Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Adults Undergoing On-Pump CABG Surgery: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32: 1243-1247, 2018. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.027>
41. Papadopoulou, A, Dickinson, M, Samuels, TL, Heiss, C, Hunt, J, Forni, L, Creagh-Brown, BC: Remote Ischaemic Preconditioning in Intra-Abdominal Cancer Surgery (RIPCa): A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Clin Med*, 11, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11071770>
42. Holzner, PA, Kulemann, B, Kuesters, S, Timme, S, Hoeppner, J, Hopt, UT, Marjanovic, G: Impact of remote ischemic preconditioning on wound healing in small bowel anastomoses. *World J Gastroenterol*, 17: 1308-1316, 2011. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1308>
43. Michalinos, A, Antoniou, SA, Ntourakis, D, Schizas, D, Ekmektzoglou, K, Angouridis, A, Johnson, EO: Gastric ischemic preconditioning may reduce the incidence and severity of anastomotic leakage after oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*, 33, 2020. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa010>
44. Heger, P, Blank, S, Diener, MK, Ulrich, A, Schmidt, T, Büchler, MW, Mihaljevic, AL: Gastric Preconditioning in Advance of Esophageal Resection-Systematic

- Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*, 21: 1523-1532, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3416-z>
45. Mingol-Navarro, F, Ballester-Pla, N, Jimenez-Rosellon, R: Ischaemic conditioning of the stomach previous to esophageal surgery. *J Thorac Dis*, 11: S663-s674, 2019. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.43>
46. Dickson, EW, Tubbs, RJ, Porcaro, WA, Lee, WJ, Blehar, DJ, Carraway, RE, Darling, CE, Przyklenk, K: Myocardial preconditioning factors evoke mesenteric ischemic tolerance via opioid receptors and K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283: H22-28, 2002. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01055.2001>
47. Stoppe, C, Meybohm, P, Goetzenich, A: [Remote Ischaemic Conditioning - an overview]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 51: 596-603, 2016. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116628>
48. Billah, M, Ridiandries, A, Allahwala, U, Dona, A, Hunyor, S, Khachigian, LM, Mudaliar, H, Bhind, R: Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget*, 10, 2019.
49. Anttila, V, Haapanen, H, Yannopoulos, F, Herajarvi, J, Anttila, T, Juvonen, T: Review of remote ischemic preconditioning: from laboratory studies to clinical trials. *Scand Cardiovasc J*, 50: 355-361, 2016. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1233351>
50. Barrientos, S, Stojadinovic, O, Golinko, MS, Brem, H, Tomic-Canic, M: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, 16: 585-601, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
51. Enestvedt, CK, Hosack, L, Hoppo, T, Perry, KA, O'Rourke, RW, Winn, SR, Hunter, JG, Jobe, BA: Recombinant vascular endothelial growth factor165 gene therapy improves anastomotic healing in an animal model of ischemic esophagogastrectomy. *Dis Esophagus*, 25: 456-464, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01247.x>
52. Enestvedt, CK, Hosack, L, Winn, SR, Diggs, BS, Uchida, B, O'Rourke, RW, Jobe, BA: VEGF gene therapy augments localized angiogenesis and promotes anastomotic wound healing: a pilot study in a clinically relevant animal model. *J Gastrointest Surg*, 12: 1762-1770; discussion 1771-1762, 2008. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0635-3>
53. Oberkofer, CE, Limani, P, Jang, J-H, Rickenbacher, A, Lehmann, K, Raptis, DA, Ungethuem, U, Tian, Y, Grabliauskaitė, K, Humar, R, Graf, R, Humar, B, Clavien, P-A: Systemic protection through remote ischemic preconditioning is spread by platelet-dependent signaling in mice. *Hepatology*, 60: 1409-1417, 2014. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.27089>
54. Scaffidi, P, Misteli, T, Bianchi, ME: Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 418: 191-195, 2002. <https://doi.org/10.1038/nature00858>
55. Kojima, M, Tanabe, M, Shinoda, M, Yamada, S, Miyasho, T, Suda, K, Hibi, T, Obara, H, Itano, O, Kawachi, S, Kitajima, M, Maruyama, I, Kitagawa, Y: Role of high mobility group box chromosomal protein 1 in ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *J Surg Res*, 178: 466-471, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.01.044>
56. Liu, S, Stolz, DB, Sappington, PL, Macias, CA, Killeen, ME, Tenhunen, JJ, Delude, RL, Fink, MP: HMGB1 is secreted by immunostimulated enterocytes and contributes to cytomix-induced hyperpermeability of Caco-2 monolayers.

- Am J Physiol Cell Physiol*, 290: C990-999, 2006.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00308.2005>
57. Di, X, He, G, Chen, H, Zhu, C, Qin, Q, Yan, J, Zhang, X, Sun, X: High-mobility group box 1 protein modulated proliferation and radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 34: 728-735, 2019. <https://doi.org/10.1111/jgh.14371>
58. Izuishi, K, Tsung, A, Jeyabalan, G, Critchlow, ND, Li, J, Tracey, KJ, Demarco, RA, Lotze, MT, Fink, MP, Geller, DA, Billiar, TR: Cutting edge: high-mobility group box 1 preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury. *J Immunol*, 176: 7154-7158, 2006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7154>
59. Wang, F, Birch, SE, He, R, Tawadros, P, Szaszi, K, Kapus, A, Rotstein, OD: Remote ischemic preconditioning by hindlimb occlusion prevents liver ischemic/reperfusion injury: the role of High Mobility Group-Box 1. *Ann Surg*, 251: 292-299, 2010. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bfda8c>
60. Starlinger, P, Gruenberger, T: Role of platelets in systemic tissue protection after remote ischemic preconditioning. *Hepatology*, 60: 1136-1138, 2014. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.27146>
61. Kamarajah, SK, Boyle, C, Bundred, JR, Tan, BH: Critical appraisal of gastric conduit ischaemic conditioning (GIC) prior to oesophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 77: 77-82, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.03.020>
62. Nygaard, MS, Jul, MS, Debrabant, B, Madsen, GI, Qvist, N, Ellebæk, MB: Remote ischemic postconditioning has a detrimental effect and remote ischemic preconditioning seems to have no effect on small intestinal anastomotic strength. *Scand J Gastroenterol*: 1-7, 2022. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2041715>
63. Yang, X, Tian, C, Gao, Y, Yang, L, Wu, Y, Zhang, N: Effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*: 1-9, 2022. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2153344>
64. Yi, M, Wu, Y, Li, M, Zhang, T, Chen, Y: Effect of remote ischemic preconditioning on postoperative gastrointestinal function in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*, 38: 68, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04346-4>
65. Pelsers, MM, Hermens, WT, Glatz, JF: Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*, 352: 15-35, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.09.001>
66. Kanda, T, Fujii, H, Tani, T, Murakami, H, Suda, T, Sakai, Y, Ono, T, Hatakeyama, K: Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*, 110: 339-343, 1996. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566578>
67. Kong, B, Michalski, CW, Friess, H, Kleeff, J: Surgical procedure as an inducer of tumor angiogenesis. *Exp Oncol*, 32: 186-189, 2010.
68. McCafferty, K, Forbes, S, Thiemermann, C, Yaqoob, MM: The challenge of translating ischemic conditioning from animal models to humans: the role of comorbidities. *Dis Model Mech*, 7: 1321-1333, 2014. <https://doi.org/10.1242/dmm.016741>
69. Zangrillo, A, Musu, M, Greco, T, Di Prima, AL, Matteazzi, A, Testa, V, Nardelli, P, Febres, D, Monaco, F, Calabro, MG, Ma, J, Finco, G, Landoni, G: Additive Effect on Survival of Anaesthetic Cardiac Protection and Remote Ischemic

- Preconditioning in Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*, 10: e0134264, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134264>
70. Gan, X, Xing, D, Su, G, Li, S, Luo, C, Irwin, MG, Xia, Z, Li, H, Hei, Z: Propofol Attenuates Small Intestinal Ischemia Reperfusion Injury through Inhibiting NADPH Oxidase Mediated Mast Cell Activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 167014, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/167014>

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 7: Univariate Analyse der Basischarakteristika zur Identifizierung möglicher Risikofaktoren für eine AI

Angaben in Anzahl (Anteil in %), Median (Minimum - Maximum), Mittelwert (\pm Standardabweichung).

Merkmale mit p-Wert > 0,1 wurden mittels logistischer Regression weiter analysiert (Tab. 8)

Abkürzungen: AI = Anastomoseninsuffizienz, ASA = Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, BMI = Body Mass Index, m = männlich, w = weiblich, RIPC = remote ischemic preconditioning, UICC = Union for international cancer control.

	AI (n = 17)	Keine AI (n = 36)	p
Alter [Jahre]	61,8 (\pm 6,18)	63,7 (\pm 1,27)	0,407
Geschlecht (m:w)	15 : 2 (88 %:12 %)	30 : 6 (83 %:17 %)	1,000
BMI [kg/m²]	28,0 (\pm 3,55)	25,9 (\pm 4,76)	0,108
ASA			0,713
I	1 (6 %)	1 (3 %)	
II	12 (71 %)	22 (61 %)	
III	4 (24 %)	13 (36 %)	
Präoperatives Serumalbumin [g/l]	38,0 (31 - 43)	38,7 (25 - 44)	0,440
Diabetes Mellitus			0,205
nicht insulinpflichtig	0 (0 %)	3 (8 %)	
insulinpflichtig	3 (18 %)	2 (6 %)	
Arterielle Hypertonie	9 (53 %)	22 (61 %)	0,766
Nikotinabusus	12 (71 %)	19 (53 %)	0,249
Pack Years	40 (15 - 80)	30 (2 - 120)	0,369
Alkoholabusus	2 (12 %)	5 (14 %)	1,000
Tumorlokalisation			1,000
Zervikaler Ösophagus	0 (0 %)	1 (3 %)	
Mittlerer thorakaler Abschnitt	3 (18 %)	6 (17 %)	
Unterer thorakaler Abschnitt	5 (29 %)	11 (30 %)	
Ösophagogastraler Übergang	9 (53 %)	18 (50 %)	
Neoadjuvante Therapie			0,917
Chemotherapie	11 (65 %)	21 (58 %)	
Kombinierte Radiochemotherapie	3 (18 %)	9 (25 %)	
Tumorhistologie			0,293
Plattenepithelkarzinom	0 (0 %)	4 (11 %)	
Adenokarzinom	17 (100 %)	32 (89 %)	
pT Status			0,047
T0	5 (29 %)	13 (36 %)	
T1a,b	6 (35 %)	5 (14 %)	
T2	0 (0 %)	9 (25 %)	
T3	6 (35 %)	9 (25 %)	
pPn Status			0,063
Pn0	9 (56 %)	30 (83 %)	
Pn1	6 (38 %)	5 (14 %)	
PnX	1 (6 %)	1 (3 %)	
Fernmetastasen			0,543
M0	16 (94 %)	35 (97 %)	
M1	1 (6 %)	1 (3 %)	
UICC-Stadium			0,987
Stadium 0	5 (29 %)	13 (36 %)	
Stadium IA/IB	4 (24 %)	7 (19 %)	
Stadium IIA/IIB	2 (12 %)	4 (11 %)	
Stadium IIIA/IIIB	5 (29 %)	10 (28 %)	
Stadium IV	1 (6 %)	2 (6 %)	

Tabelle 8: Univariate Analyse der chirurgischen Charakteristika und Serummarker zur Identifizierung potenzieller Risikofaktoren einer AI

Angaben in Anzahl (Anteil in %), Median (Minimum - Maximum). Merkmale mit p-Wert > 0,1 wurden mittels logistischer Regression weiter analysiert (Tab. 8)

Abkürzungen: AI = Anastomoseninsuffizienz, HMGB1 = high mobility group box 1, RIPC = remote ischemic preconditioning, UICC = Union for international cancer control, VEGF = vascular endothelial growth factor.

	AI (n = 17)	Keine AI (n = 36)	p
Chirurgische Charakteristika			
Propofol Anwendung	15 (88 %)	32 (89 %)	1,000
Operativer Zugang			
abdominell			0,147
Roboter-assistiert	7 (41 %)	10 (28 %)	
laparoskopisch	9 (53 %)	26 (72 %)	
offen	1 (6 %)	0 (0 %)	
thorakal			1,000
Roboter-assistiert	14 (82 %)	29 (81 %)	
laparoskopisch	3 (18 %)	5 (14 %)	
offen	0 (0 %)	2 (5 %)	
Intraoperativer Blutverlust [ml]	250 (50 - 1500)	300 (100 - 1500)	0,315
Dauer der Operation [Minuten]	381 (254 - 598)	381 (315 - 610)	0,819
Anastomose *			
Lokalisation			0,543
Zervikal	1 (6 %)	1 (3 %)	
Thorakal	16 (94 %)	35 (97 %)	
Art der Anastomose			0,889
End-zu-End	1 (6 %)	3 (8 %)	
Seit-zu-Seit	5 (29 %)	8 (22 %)	
End-zu-Seit	11 (65 %)	25 (69 %)	
Nahttechnik			0,232
Handnaht	1 (6 %)	0 (0 %)	
Linear-Stapler	5 (29 %)	8 (22 %)	
Zirkular-Stapler	11 (65 %)	28 (78 %)	
Lymphadenektomie			0,543
2-Feld	16 (94 %)	35 (97 %)	
3-Feld	1 (6 %)	1 (3 %)	
R-Status			0,293
R0	17 (100 %)	32 (89 %)	
R1	0 (0 %)	4 (11 %)	
Serummarker			
VEGF [pg/ml]			
t0	231 (72 - 1091)	324 (80 - 1198)	0,054
t1	255 (64 - 928)	397 (77 - 1061)	0,067
t2	337 (105 - 1304)	409 (104 - 1340)	0,223
HMGB1 [ng/ml]			
t0	66 (23 - 121)	71 (19 - 318)	0,568
t1	54 (22 - 114)	64 (18 - 268)	0,189
t2	48 (18 - 157)	49 (21 - 218)	0,371

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Hannah Brodrecht

Geburtsdatum: 20.04.1997

Geburtsort: Herrenberg

SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2007 GHWRS Altingen

2007 – 2015 Geschwister-Scholl-Schule Tübingen

15.06.2015 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2016/2017 Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

12.09.2018 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

07.10.2021 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

14.06.2023 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

9 DANKSAGUNG

Bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Julia Hardt möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen bedanken. Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch für die hervorragende Betreuung.

Auch bei dem Team der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim möchte ich mich herzlich für die Unterstützung in der Patientenrekrutierung und Bereitstellung der Räumlichkeiten in der chirurgischen Ambulanz bedanken. Ebenso bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern des chirurgischen Labors sowohl für die Bereitstellung von Materialien als auch der wertvollen Hilfestellungen bei der Analyse der Serumproben.

Besonderen Dank schulde ich außerdem meiner Co-Doktorandin Paulina Pohlmann, mit der ich neben dieser, zwei weitere Studien zu RIPC durchgeführt habe.

Des Weiteren gilt der Dank Frau Sylvia Büttner für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Auch meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ganz besonders danken, für die bedingungslose und uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums.