

# DISSERTATION

Effekte statischer Kompressionstherapie auf Parameter lokaler  
Mikroperfusion bei Gesunden und Anpassung der herkömmlichen  
Kompression durch Druckadjustierung

Effects of static compression therapy on parameters of local  
microperfusion in healthy individuals and adapting conventional  
compression via pressure adjustment

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
René Rheimann

Erstbetreuerin: PD Dr. med. Caroline Schmidt-Lucke

Datum der Promotion: 29.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS .....	II
TABELLENVERZEICHNIS .....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
DEFINITIONSVERZEICHNIS.....	VIII
ABSTRACT (DEUTSCH) .....	IX
ABSTRACT (ENGLISH) .....	X
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 KLINISCHE UND WISSENSCHAFTLICHE ANWENDUNGSBEREICHE VON LOKALER, STATISCHER KOMPRESSION DER EXTREMITÄTEN .....	1
1.1.1 Anwendung bei Beinvenenthrombose, Lymphödeme und hypertrophe Narben/Keloide.....	1
1.1.2 Anwendung im Leistungssport .....	2
1.1.3 Abgrenzung zur Intermittierenden Pneumatischen Kompression .....	3
1.1.4 Anwendung bei Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN): Krankheitsbild und Prävention durch lokale, statische Kompression .....	3
1.2 PHYSIOLOGIE DER KLEINEN BLUTGEFÄßE .....	12
1.2.1 Die Gewebemikrozirkulation .....	12
1.2.2 Die Endothelfunktion .....	15
1.2.3 Der endotheliale Relaxationsfaktor Stickstoffmonoxid .....	15
1.2.4 Quantifizierung der Endothelfunktion: (Mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit .....	16
1.3 ANATOMIE DER ARTERIELLEN HAND- UND FUßVERSORGUNG.....	18
1.4 NICHT-INVASIVE METHODEN ZUR BEURTEILUNG EINER HANDKOMPRESSION .....	19
1.4.1 Druckmessung .....	19
1.4.2 Gewebetemperaturmessung mittels Infrarotthermografie.....	20
1.4.3 Nahinfrarotspektroskopie zur Beurteilung von Hämoglobinkonzentrationen und der Gewebeoxygenierung .....	21
1.4.4 Visuelle Analogskala.....	26
<b>2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>27</b>
2.1 PRIMÄRE HYPOTHESE .....	28
2.2 SEKUNDÄRE HYPOTHESEN .....	28
<b>3 PROBAND*INNEN, METHODEN UND MATERIALIEN .....</b>	<b>30</b>
3.1 ETHIK UND EIN-/AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	30
3.2 MESSGERÄTE, MESSMETHODEN UND MATERIALIEN .....	30
3.2.1 Messgeräte und Messmethoden .....	30
3.2.2 Materialien.....	32
3.3 STUDIENDURCHFÜHRUNG UND STUDIENPROTOKOLLE .....	34
3.3.1 Allgemeine und vorbereitende Schritte .....	34
3.3.2 Entwicklung einer druckadjustierten statischen Kompression und iterativer Vergleich mit der OP- Handschuhkompression.....	35
3.3.3 Standardisierte Abläufe und Validierungen einer NIRS-Messung.....	39
3.3.4 Messung von Gewebeoxygenierung und Hämoglobinkonzentrationen unter DSK .....	44
3.3.5 Bestimmung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit und Korrelation mit den Effekten der DSK auf die lokale Gewebeoxygenierung .....	46
3.3.6 Subjektive Beurteilung von Kompressionsprodukten: Sicherheit der DSK .....	47
3.4 AUSWERTUNG DER NIRS-VERSUCHSREIHEN .....	47
3.4.1 Erfassung und Verarbeitung der Rohdaten .....	47
3.4.2 Explorativ-qualitative Analysen.....	48
3.4.3 Quantitative Analysen .....	50
3.4.4 Deskriptive Analyse der Zeitfenster nach Start und Ende der DSK.....	53
3.5 STATISTIK.....	54

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>56</b>
4.1	ENTWICKLUNG EINER DRUCKADJUSTIERTEN STATISCHEN KOMPRESSION UND ITERATIVER VERGLEICH MIT DER OP-HANDSCHUHKOMPRESSION .....	57
4.1.1	<i>Iterative Entwicklung der Pelotten</i> .....	57
4.1.2	<i>Reduktion der Fingerkuppentemperatur unter DSK</i> .....	58
4.1.3	<i>Kompressionsdrücke der DSK im Vergleich zu zwei OP-Handschuhen in Untergröße</i> .....	60
4.1.4	<i>Übertragbarkeit der DSK-bedingten Temperaturveränderungen und Kompressionsdrücke auf Füße</i> .....	61
4.2	VALIDIERUNG DER NIRS-MESSUNG .....	63
4.2.1	<i>Provokationsmanöver zur Beeinflussung des NIRS-Signals</i> .....	63
4.2.2	<i>Validierung der NIRS-Messlokalisierung in der Hand: Handinnenfläche im Vergleich zum Thenar</i> .....	65
4.3	EINFLUSS DER DSK AUF GEWEBEOXYGENIERUNG UND HÄMOGLOBINKONZENTRATIONEN.....	67
4.3.1	<i>Explorativ qualitative Analyse der DSK-Versuche</i> .....	68
4.3.2	<i>Ausmaß und Reproduzierbarkeit der Effekte einer 60-minütigen DSK im Vergleich zur Kontrollseite</i> .....	69
4.3.3	<i>Faktor Kompressionsdauer: Gewebeeffekte einer 5-, 60- und 90-minütigen DSK</i> .....	74
4.3.4	<i>Deskriptive Analyse der Reaktionen 120 Sek. nach Start/Ende der DSK</i> .....	81
4.3.5	<i>Abgrenzung der DSK-Effekte von einer venösen Rückstauung</i> .....	84
4.3.6	<i>Bestimmung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit und Korrelation mit den Effekten der DSK auf die lokale Gewebeoxygenierung</i> .....	86
4.4	SUBJEKTIVE BEURTEILUNG DER DSK IM VERGLEICH ZU ZWEI OP-HANDSCHUHEN IN UNTERGRÖÖE .	91
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>93</b>
5.1	DISKUSSION VON ENTWICKLUNG UND ETABLIERUNG DER METHODIK.....	94
5.1.1	<i>Studiendesign, Fallzahlen und Versuchsdokumentation</i> .....	94
5.1.2	<i>Charakteristika des Proband*innenkollektivs</i> .....	94
5.1.3	<i>Manometrische und thermografische Messungen</i> .....	95
5.1.4	<i>NIRS-Provokationsmanöver</i> .....	96
5.1.5	<i>Veränderungen der NIRS-Messlokalisierung und vaskuläre Okklusionstests</i> .....	97
5.1.6	<i>NIRS-Messungen unter DSK</i> .....	99
5.1.7	<i>Visuelle Analogskala: Subjektive Beurteilung der Kompressionen</i> .....	102
5.2	INHALTLICHE DISKUSSION UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE.....	103
5.2.1	<i>Entwicklung einer druckadjustierten statischen Kompression</i> .....	103
5.2.2	<i>Hinweise auf den Einfluss der DSK auf Gewebedurchblutung, -metabolismus und -oxygenierung</i> ...105	
5.2.3	<i>Subjektive Beurteilung</i> .....	111
5.3	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DIESER ARBEIT .....	111
5.4	KLINISCHE/WISSENSCHAFTLICHE IMPLIKATIONEN UND FAZIT .....	114
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>115</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>124</b>
<b>9</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>126</b>
<b>10</b>	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b> .....	<b>127</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>130</b>
<b>12</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS KONGRESSVORTRÄGE</b> .....	<b>132</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>133</b>
<b>14</b>	<b>BESCHEINIGUNG STATISTIK</b> .....	<b>134</b>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1) Meist-genutzte Basisvariablen zur Auswertung von vaskulären Okklusionstests.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2) Studienprotokoll für die Durchführung infrarotthermografischer Bilder unter lokaler Kompression.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3) Studienprotokoll und Empfehlungen für die Durchführung manometrischer Messungen unter lokaler Kompression .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 4) Studienprotokoll für die Durchführung nahinfrarotspektroskopischer Messungen unter lokaler Kompression .....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 5) Berechnete Basisvariablen zur Auswertung der vaskulären Okklusionstests.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 6) Studienprotokoll über alle Schritte in der Verarbeitung und Auswertung nahinfrarotspektroskopischer Messungen unter lokaler Kompression .....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 7) Demografische Daten (und kardiovaskuläre Risikofaktoren) der an dieser Arbeit teilgenommenen Proband*innen. ....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 8) Fünf Messlokalisationen der Fuß-Druckmessungen unter DSK. ....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 9) Vaskuläre Okklusionstests zur Validierung der Messlokalisation.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 10) Vergleich zweier Messlokalisationen.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 11) Test-Retest-Analyse.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 12) Dauer bis zum Erreichen eines maximalen Ausschlags nach Start und Ende einer 90-minütigen DSK.....</i>	<i>84</i>
<i>Tabelle 13) Ergebnisse der vaskulären Okklusionstests bei zwölf kardiovaskulär-gesunden, jungen Proband*innen .....</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 14) Korrelation der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten mit den DSK-Effekten.....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 15) Beurteilung verschiedener, subjektiv empfundener Qualitäten.....</i>	<i>91</i>



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1) aus Kirchmair et al 2007: „Einfluss von Taxanen und Thalidomiden auf die Vasa nervorum und Reversibilität durch VEGF. ....	5
Abbildung 3) „Die hypothetische Rolle der Kompressionstherapie bei der prophylaktischen Behandlung von nab-PTX-induzierter peripherer Neuropathie. (Aus Ohno et al 2014) ..	11
Abbildung 4) Mikrovaskuläre Anatomie (übernommen und übersetzt aus der Arbeit von Guven et al 2020, (44).....	13
Abbildung 5) Schematische Darstellung der meist-genutzten Basisvariablen zur Auswertung der vaskulären Okklusionstests .....	17
Abbildung 6) Schematischer Aufbau einer Druckmessung .....	20
Abbildung 7) Der Weg des nahinfraroten Lichts durch das Gewebe während einer NIRS-Messung. ....	22
Abbildung 8) Nahinfrarotspektroskopie-Gerät .....	24
Abbildung 9) Visuelle Analogskala .....	26
Abbildung 10) Microlab PicoPress M1207 .....	31
Abbildung 11) FLIR E6 Wärmebildkamera.....	31
Abbildung 12) NIRS-Gerät NIRO 200 von Hamamatsu und Auswerteeinheit .....	32
Abbildung 13) OP-Handschuh-basierte Handkompression.....	33
Abbildung 14) Entstehungsprozess der an die Palmarflächen der Hände/Plantarflächen der Füße angepassten Pelotten.....	34
Abbildung 15) Lokalisationen der Druckmessungen an Hand und Fuß.....	39
Abbildung 16) Messeinheit einer nahinfrarotspektroskopischen Messung .....	41
Abbildung 17) Abfolge von Provokationsmanövern während einer NIRS-Messung in der Hand	42
Abbildung 18) Zwei mögliche palmare Lokalisationen der NIRS-Optoden. ....	43
Abbildung 19) Beispielhafte Kurve aus den Rohdaten für die Basisvariable „desoxygeniertes Hämoglobin“. ....	48
Abbildung 20) Einteilung einer Kurve in fünfminütige Zeitfenster und Aufstellung festgelegter Vergleiche.....	49
Abbildung 21) Berechnung der Amplitude einer monophasischen Reaktion und Bezug auf den Interquartilsabstand (IQR) des früheren Zeitfensters (ZF).....	50
Abbildung 22) Darstellung der fünf analysierten 120 Sek. Zeitfenster während der fünfminütigen Kompression.....	51
Abbildung 23) Darstellung der sechs analysierten 120 Sek. Zeitfenster während der 60-minütigen Kompression .....	52
Abbildung 24) Darstellung der sieben analysierten 120 Sek. Zeitfenster (ZF) während der 90-minütigen Kompression. ....	52
Abbildung 25) Kurvenanalyse am Ende einer DSK.....	54
Abbildung 26) Infrarotthermografische Messung der Fingerkuppen unter DSK .....	59
Abbildung 27) Kompressionsdrücke unter verschiedenen Kompressionsbedingungen. ....	60
Abbildung 28) Darstellung infrarotthermografischer Messungen der Füße während 90-minütiger DSK .....	62

<i>Abbildung 29) Einfluss von Bewegung und Lage der Hand während einer NIRS-Messung auf das totale Hämoglobin (THb).....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 30) Effekte einer 60-minütigen DSK auf Gewebeoxygenierung und Hämoglobinkonzentrationen - verglichen zu den Verläufen unter Kontrollbedingungen. 70</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 31) Messwiederholung der 60-minütigen DSK.....</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 32) 5-, 60- und 90-minütige DSK.....</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 33) 90-minütige DSK: Detaillierter Verlauf der vier Basisvariablen.....</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 34) 5, 60 und 90 min Kontrollbedingungen.....</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 35) 90 min Kontrollbedingungen: Detaillierter Verlauf der vier Basisvariablen.....</i>	<i>80</i>
<i>Abbildung 36) Verlauf unmittelbar nach Start einer 90-minütigen DSK.....</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 37) Verlauf unmittelbar nach Ende einer 90-minütigen DSK.....</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 38) fünfminütige venöse (Rück-)Stauung verglichen zur lokalen DSK.....</i>	<i>85</i>
<i>Abbildung 39) Korrelation der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten mit den DSK-Effekten auf die Gewebeoxygenierung.....</i>	<i>90</i>
<i>Abbildung 40) Dokumentationsbogen „Nahinfrarotspektroskopie der Hand“.....</i>	<i>124</i>
<i>Abbildung 41) Fragebogen: Subjektive Beurteilung des Tragens von OP-Handschuhkompression vs. druckadjustierte statische Kompression.....</i>	<i>125</i>

## Abkürzungsverzeichnis

### Häufig benutzte fachliche Abkürzungen:

NIRS:	Nahinfrarotspektroskopie
O <sub>2</sub> Hb:	Oxygeniertes Hämoglobin
HHb:	Desoxygeniertes Hämoglobin
THb:	Totales Hämoglobin
TOI:	Tissue Oxygenation Index
IRT:	Infrarot Thermografie
DI-DV:	Digitus (=Finger) 1 bis Digitus 5
CIPN:	chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
PNP:	Polyneuropathie
TVT:	tiefe Beinvenenthrombose
DSK:	druckadjustierte statische Kompression
VOT:	Vaskulärer Okklusionstest
PORH:	Postokklusive Reaktive Hyperämie
VAS:	Visuelle Analogskala
IQA:	Interquartilsabstand (Engl.: Interquartilrange)
ADL:	Aktivitäten des täglichen Lebens

## Definitionsverzeichnis

Basisvariable:	Die vier Variablen der Nahinfrarotspektroskopie (O <sub>2</sub> Hb, HHb, THb, TOI) werden hier als Basisvariablen bezeichnet.
VOT Variable:	Spezielle Folgevariablen, die für die Auswertung der vaskulären Okklusionstests herangezogen werden.
Messwert:	Quantifizierung einer physiologischen oder physikalischen Gegebenheit zu einem festen Zeitpunkt; Werte einer Basisvariable
Messung:	Aufzeichnung von Messwerten durch Methoden wie NIRS oder IRT.
Intervention:	Geplantes und gezieltes Eingreifen während einer Messung (Bsp.: Anziehen/Ausziehen eines Handschuhs).
Untersuchung:	Eine an eine Intervention gekoppelte Messung zur Gewinnung von Informationen über Effekte der Intervention.
Experiment:	Synonym zu Untersuchung.
Zeitfenster:	Eine (hier meist) 120 Sek. andauernde Messperiode
Kurve:	Graphische Darstellung von Messwerten über die Zeit
Reaktionsmuster:	Wiederkehrende Verläufe einer Kurve
Pelotte:	(Palmare) Einlage, die unter einem Stoff-Kompressionshandschuh zur Druckverteilung getragen wird.
druckadjustierte statische Kompression:	Eine andauernde Kompression einer Extremität mittels Stoff-Kompressionshandschuh und Pelotte; Abkürzung: DSK
Interventionsbedingung:	Messungen wurden unter einer Intervention (=Maßnahme) durchgeführt
Kontrollbedingungen:	Messungen wurden ohne Intervention (=Maßnahme) durchgeführt.
Perfusion:	Durchblutung von Organen
Metabolismus:	Chemische Umwandlung von Stoffen zum Auf- und Abbau von Körpersubstanz sowie zur Gewinnung bzw. Umwandlung von Energie
Sauerstoffverbrauch:	Die Menge an Sauerstoff, die von einem umschriebenen Gewebe in festgelegter Zeit verbraucht wird
Inzidenz:	Relative Häufigkeit neu auftretender Krankheitsfälle innerhalb einer Personengruppe und einer festgelegten Zeitspanne
Prävalenz:	Häufigkeit von Krankheitsfällen innerhalb einer Personengruppe zu einem festgelegten Zeitpunkt

## Abstract (Deutsch)

**Hintergrund:** Die lokale, statische Kompression der Extremitäten wird im Rahmen der konservativen Prävention und Therapie verschiedener Erkrankungen sowie im Leistungssport angewendet und erforscht. Hervorzuheben ist eine Uneinheitlichkeit zwischen Ergebnisse und Theorien bezüglich der Wirksamkeit und ein limitiertes Verständnis über Wirkmechanismen. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss statischer Kompression auf das Gewebe mittels nahinfrarotspektroskopischer und infrarotthermografischer Messungen bei gesunden Proband\*innen zu untersuchen und die Kompressionsmethode weiterzuentwickeln.

**Methoden:** Zwischen Mai 2020 und Dezember 2021 wurden Untersuchungen zum Effekt lokaler, statischer Handkompression an 25 gesunden Proband\*innen (52 % männlich, 23 Jahre [22-29 Jahre]) durchgeführt. Es wurde eine neuartige Kompression entwickelt, basierend auf Stoff-Kompressionshandschuhen und angepassten palmaren Einlagen (Pelotten). Um die als druckadjustierte statische Kompression (DSK) bezeichnete Kompression mit einer herkömmlichen OP-Handschuhkompression zu vergleichen, wurden Druck- und Temperaturmessungen sowie Befragungen zur subjektiven Beurteilung umgesetzt. Die DSK wurde für 5, 60 bzw. 90 min unilateral durchgeführt, um Konzentrationsveränderungen des oxygenierten, desoxygenierten und totalen Hämoglobins sowie der lokalen Gewebeoxygenierung nahinfrarotspektroskopisch und die Fingerkuppentemperatur infrarotthermografisch zu ermitteln.

**Ergebnisse:** Nach 90 min DSK waren die Fingerkuppentemperaturen der intervenierten Hand mit 28,1 °C [24,4 – 32,9 °C] signifikant kühler ( $p < 0,01$ ) verglichen zur Kontrollseite (30,7 °C [26,5 – 25,1 °C]) und zu den Ausgangswerten 32,9 °C [25,0 – 34,8 °C] ( $p < 0,05$ ). Die DSK erzeugte im Vergleich zu den OP-Handschuhen gleichmäßigere Kompressionsdrücke (DSK: 14 – 37 mmHg; OP-Handschuhe: 4 – 45 mmHg) und wurde als komfortabler empfunden. Die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins stieg im Median signifikant zeitabhängig nach 5/60/90 min Kompression um 2,2  $\mu\text{mol/L}$  [-1,4 – 5,3  $\mu\text{mol/L}$ ] / 5,0  $\mu\text{mol/L}$  [0,7 – 9,7  $\mu\text{mol/L}$ ] / 10,5  $\mu\text{mol/L}$  [4,4 – 13,7  $\mu\text{mol/L}$ ] an (jeweils  $p < 0,05$ ). Die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins sank dabei um -5,6  $\mu\text{mol/L}$  [-7,0 – 2,7  $\mu\text{mol/L}$ ] ( $p < 0,01$ ) / -3,4  $\mu\text{mol/L}$  [-6,4 – 0,6  $\mu\text{mol/L}$ ] / -3,4  $\mu\text{mol/L}$  [-9,1 – 1,9  $\mu\text{mol/L}$ ]. Es gab keine signifikanten Veränderungen der Konzentrationen des totalen Hämoglobins. Die Gewebeoxygenierung (Tissue Oxygenation Index) stieg nach 5/60/90 min DSK um 4,9 % [3,7 – 8,0 %] ( $p < 0,05$ ) / 4,9 % [-0,9 – 11,0 %] ( $p < 0,05$ ) / 8,9 % [5,2 – 13,7 %] ( $p < 0,01$ ) an. Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

**Zusammenfassung:** Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass eine statische Kompression der Hände, über eine Konzentrationszunahme des oxygenierten Hämoglobins und einer Konzentrationsabnahme des desoxygenierten Hämoglobins, zu einer gesteigerten Gewebeoxygenierung führt. Diese Erkenntnisse können zu einer neuen Bewertung der Wirkmechanismen einer lokalen Kompression beitragen.

## Abstract (English)

**Background:** Local, static compression of the extremities is utilized and researched in the realm of conservative prevention and therapy for various conditions as well as in sports performance. Notably, there exists disparity between results and theories concerning the efficacy, thus leading to a limited understanding of mechanisms of action. The aim of this study was to investigate the impact of static compression on local tissue using near-infrared spectroscopic and infrared thermographic measurements in healthy subjects, and to advance the compression method.

**Methods:** Between May 2020 and December 2021 investigations were conducted on the effect of local static hand compression on 25 healthy volunteers (52% male, 23 years [22-29 years]). A new type of compression was developed based on fabric compression gloves and self-customized palmar inserts. To compare the compression called pressure-adjusted static compression (PSC) with surgical glove compression, pressure and temperature measurements as well as interviews for subjective assessment were implemented. PSC was performed unilaterally for 5, 60 and 90 min to determine changes in hemoglobin concentrations and local tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy and to measure fingertip temperature using infrared thermography.

**Results:** After 90 min of PSC, fingertip temperatures of the intervened hand were significantly cooler ( $p < 0.01$ ) at 28.1 °C [24.4 – 32.9 °C] compared to the control side (30.7 °C [26.5 – 25.1 °C]) and to the baseline of 32.9 °C [25.0 – 34.8 °C] ( $p < 0.05$ ). The PSC produced more uniform compression pressures compared to the surgical gloves (PSC: 14 – 37 mmHg; surgical gloves: 4 – 45 mmHg) and was perceived as more comfortable. The concentration of oxygenated hemoglobin increased significantly in a median time-dependent manner after 5/60/90 min compression by 2.2  $\mu\text{mol/L}$  [-1.4 – 5.3  $\mu\text{mol/L}$ ] / 5.0  $\mu\text{mol/L}$  [0.7 – 9.7  $\mu\text{mol/L}$ ] / 10.5  $\mu\text{mol/L}$  [4.4 – 13.7  $\mu\text{mol/L}$ ] ( $p < 0.05$  in each case). The concentration of deoxygenated hemoglobin decreased by -5.6  $\mu\text{mol/L}$  [-7.0 – 2.7  $\mu\text{mol/L}$ ] ( $p < 0.01$ ) / -3.4  $\mu\text{mol/L}$  [-6.4 – 0.6  $\mu\text{mol/L}$ ] / -3.4  $\mu\text{mol/L}$  [-9.1 – 1.9  $\mu\text{mol/L}$ ]. There were no significant changes in the concentrations of total hemoglobin. Tissue oxygenation (Tissue Oxygenation Index) increased by 4.9 % [3.7 – 8.0 %] ( $p < 0.05$ ) / 4.9 % [-0.9 – 11.0 %] ( $p < 0.05$ ) / 8.9 % [5.2 – 13.7 %] ( $p < 0.01$ ) after 5/60/90 min PSC. There were no undesirable side effects.

**Summary:** In conclusion, the findings of this study suggest that static compression of the hands leads to increased tissue oxygenation, as evidenced by an increase in the concentration of oxygenated hemoglobin and a decrease in the concentration of deoxygenated hemoglobin. These insights may contribute to a reevaluation of the mechanisms of action underlying local compression.

# 1 Einleitung

## 1.1 Klinische und wissenschaftliche Anwendungsbereiche von lokaler, statischer Kompression der Extremitäten

Ungeachtet der exakten Umsetzung (Druckklassen, Flächen, Kompressionsdauern etc.) hat die lokale Kompressionstherapie unterschiedliche klinische Anwendungsbereiche. An dieser Stelle sollen einige der wichtigsten Einsatzorte genannt werden. Die wissenschaftliche Anwendung sowie das Potenzial der Kompression in der Therapie und Behandlung einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) waren ausschlaggebend für die Analyse und Weiterentwicklung der Kompression in dieser Arbeit. Dieses spezielle Anwendungsgebiet sowie das Krankheitsbild der CIPN wird in 1.1.4 detaillierter beschrieben.

### 1.1.1 Anwendung bei Beinvenenthrombose, Lymphödeme und hypertrophe Narben/Keloide

Die Entwicklung einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) kennzeichnet sich durch die Bildung eines Blutgerinnsels in einer tiefen Vene des Körpers, typischerweise in den Bein- oder Beckenvenen. Ein großer Risikofaktor zur Ausbildung einer TVT ist die Immobilität. Ein Zusammenspiel von weiblichem Geschlecht, fortgeschrittenem Alter, Übergewicht sowie einer Krankenhausbett oder Reise-bedingten Immobilität können das Risiko drastisch erhöhen. Bemerkbar macht sich die TVT oft durch Schmerzen und Schwellungen in den Beinen, wobei diese Symptome fehlen können. Kommt es zu einer Verschleppung des Blutgerinnsels bis in die Lunge, so kann es zu einer gefährlichen Lungenembolie kommen. Das postoperative Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose kann durch die Gabe von niedermolekularem Heparin und durch eine Kompressionstherapie wirksam verringert werden. (1) Durchgeführt wird die lokale Kompression meist durch Strümpfe, welche sowohl Unterschenkel als auch Oberschenkel bedecken. In Studien findet oft eine einseitige Intervention statt (eine Interventions- und eine Kontrollextremität), während die Kompression klinisch meist bilateral angewendet wird. (2, 3)

Ein Lymphödem ist durch Schwellungen und komplexe Gewebeveränderungen, meist der Extremitäten gekennzeichnet. Insbesondere im Zusammenhang mit Krebs entstehen Lymphödeme häufig als Folge der angewandten Therapien wie Operationen und Strahlentherapie. Gekennzeichnet ist das Lymphödem meist durch eine progrediente Schwellung, Gewebeveränderungen und Hautproblemen. Neben der ästhetischen Beeinträchtigung klagen betroffene Patient\*innen auch über eine Einschränkung täglicher

Aktivitäten. Die Diagnose wird durch den Vergleich der betroffenen mit der gesunden Seite gestellt. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen verschiedene physikalische Therapien sowie chirurgische Eingriffe in fortgeschrittenen Fällen. Sowohl lokale Kompressionsbekleidung als auch die sogenannte intermittierende pneumatische Kompression (siehe 1.1.3) sind Bestandteile der konservativ-physikalischen Lymphödem-Entstauungstherapie. Umgesetzt wird die lokale, statische Kompression in diesem Anwendungsbeispiel typischerweise mit speziellen mehrlagigen Wechselverbänden und Kompressionsstrümpfen. Als besondere Form der Kompressionstherapie ist hier die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie zu nennen. Ein solches Zusammenspiel aus Entstauungstherapie, manueller Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege wird in der aktuellen S2k-Leitlinie empfohlen. (4, 5)

Auch in der konservativen Therapie von hypertrophen Narben und Keloiden (z.B. nach Verbrennungen) stellt die lokale Kompressionstherapie mittels Kompressionsbekleidung (entweder allein oder in Kombination mit einem Silikongel) eine evidenzbasierte Behandlungsform dar, die zu einer klinisch relevanten Verbesserung von Narbendicke, Rötung und Biegsamkeit führt. Bei hypertrophen Narben und Keloiden handelt es sich um abnormale Formen von Narbengewebe, die nach Hautverletzungen entstehen. Hypertrophe Narben bleiben innerhalb der ursprünglichen Verletzungsgrenzen, während Keloidnarben über diese hinauswachsen. Sie entstehen durch eine übermäßige Kollagenproduktion bzw. gestörte Regulation von Wachstumsfaktoren und können schmerzhaft sein. Sowohl für Narben als auch für Keloide wird eine lokale Kompression mittels Kompressionsprodukten (wie Handschuhe und Strümpfe) der Kompressionsklasse 2 (20-30mmHg) empfohlen. Die Behandlungsdauer variiert stark und liegt meist zwischen 6 und 24 Monaten. (6, 7)

Ungeachtet der spezifischen Implementierung und des Anwendungsbereichs der Kompressionstherapie ist die methodische Weiterentwicklung Gegenstand intensiver Untersuchungen in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen. (8-10)

## **1.1.2 Anwendung im Leistungssport**

Die Bein-Kompression wird im Leistungssport eingesetzt, um die Leistung zu maximieren und den Muskelkater zu reduzieren. (11, 12) Vor allem in verschiedenen Laufdisziplinen werden Socken, Strumpfhosen, Ärmel und Handschuhe zur Kompression der Extremitäten eingesetzt. (64, 65 Studien zu Beinkompressionen in Verbindung mit Laufsport zeigen, dass eine lokale Kompression zu vielfältigen muskelphysiologischen Veränderungen führen kann. Insgesamt



herrscht in diesen Arbeiten jedoch eine große Inkonsistenz bezüglich der beobachteten leistungsphysiologischen Effekte. Oft wird in Zusammenhang mit einer Kompression der unteren Extremitäten eine Reduktion des Muskelkaters sowie eine Verbesserung der Ausdauerleistung diskutiert. (11, 12) Metaanalysen zeigen einen geringen, aber äußerst signifikanten Nutzen vorrangig in der Krafterholung 2 – 8 h bzw. >24 h nach dem Training (13), jedoch keine verbesserten unmittelbaren sportlichen Leistungen. (14)

### **1.1.3 Abgrenzung zur Intermittierenden Pneumatischen Kompression**

Eine von statischer lokaler Kompression abzugrenzende Interventionsform stellt die Intermittierende Pneumatische Kompression, kurz IPC, dar. Hier wird, anders als in den oben beschriebenen Kompressionsformen, eine kurze wiederkehrende Kompression durchgeführt. Die Kompression wird hier distal oder proximal des zu therapierenden Bereichs durchgeführt. Die IPC kann zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien eingesetzt werden. Sie reduziert deren Inzidenz bei kritisch kranken Patient\*innen. Der beobachtete prophylaktische Effekt ist mit dem von niedermolekularem Heparin zu vergleichen und ist dem Nutzen einer lokalen, statischen Kompression überlegen. Auch bei einer Claudicatio intermittens bzw. bei der kritischen Ischämie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (kurz pAVK) stellt die IPC eine effektive und sichere Therapiemethode dar. (15) Hier erhöht sie den arteriellen Blutfluss im Bein. (16)

### **1.1.4 Anwendung bei Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN): Krankheitsbild und Prävention durch lokale, statische Kompression**

Eine lokale, statische Kompression ist Gegenstand einiger Studien zur Prävention und Therapie der CIPN. Weil es sich hierbei um ein Krankheitsbild handelt, für welches nur sehr begrenzte Möglichkeiten zur Prävention und Therapie vorliegen und auf der anderen Seite sehr viele Menschen davon betroffen sind, war dieses Anwendungsbeispiel besonders ausschlaggebend für die Initiierung der hier vorliegenden Arbeit. Die methodische Durchführung der lokalen, statischen Kompression in diesen Studien war wegweisend für die hier angewandte Methodik.

#### **1.1.4.1 Krankheitsbild der CIPN**

Definition und Epidemiologie: Verschiedenen Chemotherapeutika wirken über eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen, die eine Hemmung des Wachstums und der Teilung der Tumorzellen zum Ziel haben. Jedoch werden zusätzlich zu den Tumorzellen auch gesunde Körperzellen geschädigt, wodurch sich eine Vielzahl der unerwünschten Nebenwirkungen erklären lässt. Die chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (Synonym: chemotherapie-

induzierte Polyneuropathie, kurz: CIPN) stellt eine der häufigsten Nebenwirkungen der Krebsbehandlung dar. (17) Die Auswirkung der Chemotherapie auf das periphere Nervensystem hängt von den spezifischen Eigenschaften jeder Medikamentenklasse ab. Besonders neurotoxisch wirken dabei Taxane, Platinderivate und Thalidomide. (17) Eine durch Chemotherapeutika hervorgerufene Schädigung des Nervensystems führt vor allem zu sensorischen, seltener auch zu motorischen und vegetativen Ausfällen mit unterschiedlicher Intensität und Dauer. Wie aus der aktuellen Leitlinie für supportive Therapien bei onkologischen Patient\*innen hervorgeht, fehlt es an evidenzbasierten Möglichkeiten zur Vorbeugung und Therapie der CIPN. Die einzige verlässliche Option ist somit oft das Reduzieren oder Beenden der Chemotherapie. (18-20)

Prävalenz: In einer umfangreichen Metaanalyse wurden die Daten von insgesamt 31 Studien zu Prävalenzen der CIPN analysiert. Ungeachtet der Art und des Zeitpunkts der verabreichten Chemotherapeutika und der Bestimmungsform des CIPN-Schweregrads, entwickelten 48 % der 4179 Patient\*innen eine CIPN. Ein, drei und sechs Monat(e) nach Chemotherapie trat die CIPN bei 68,1 % (95 % CI = 57,7-78,4), 60,0 % (36,4-81,6) und 30,0 % (6,4-53,5) der Patient\*innen auf. (21) Die Prävalenz von CIPN ist substanzabhängig, wobei die berichteten Raten zwischen 19 % und mehr als 85 % schwanken (22) und am höchsten bei platinbasierten Medikamenten (70-100 %), Taxanen (11-87 %), Thalidomid und seinen Analoga (20-60 %) sowie Ixabepilon (60-65 %) anzutreffen waren. (17, 19)

Ätiologie und Pathophysiologie: Die CIPN tritt nach medikamentöser Behandlung unterschiedlicher Krebsarten auf, darunter z.B. Brust-, Darm-, Lungen- und Hodenkrebs sowie hämatologischen Malignomen. Neben der Art des verabreichten Chemotherapeutikums beeinflusst vor allem die Höhe der kumulativen Dosis wie hoch das Risiko einer CIPN-Entwicklung und deren Ausprägung ist. (23) Vor allem die folgenden Wirkstoffe werden mit der Ausbildung einer CIPN assoziiert: Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin), Epothilone (Ixabepilon), Platinderivate (Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin), Thalidomide, Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib). (24) Es gibt unterschiedliche Ansätze, worauf eine chemotherapie-induzierte Schädigung der Nerven beruhen kann. Die meisten Chemotherapeutika durchdringen zwar nicht die Bluthirnschranke, sehr wohl aber die Blut-Nerven-Schranke, wodurch sie sich bevorzugt in den Neuronen des Spinalganglions und den Nervenendigungen anreichern. Hierüber hinaus weisen viele Chemotherapeutika auch eine vaskuläre Toxizität auf und verursachen generalisierte Schäden am Endothel (25-27). Wie jedes andere vitale Gewebe bedürfen auch periphere Nerven einer Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, wobei hier spezielle versorgende Blutgefäße, die sogenannten Vasa nervorum, eine wichtige Rolle einnehmen (28, 29).

Kirchmair et al beobachteten nach Gabe von Paclitaxel und Thalidomid im Tiermodell eine Rarefizierung der Vasa nervorum und sahen hier den Schlüsselmechanismus der Neurotoxizität dieser Substanzen. Durch die Gabe von VEGF konnten diese Rarefizierungen der Vasa nervorum teilweise wieder aufgehoben und das Ausmaß der neuronalen Schädigung reduziert werden (30). In der Abbildung 1, aus Kirchmair et al 2007, wird dieser Sachverhalt grafisch dargestellt.

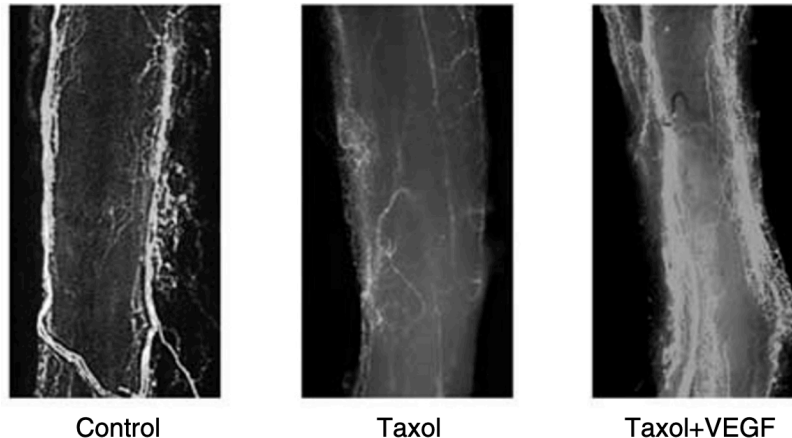


Abbildung 1) aus Kirchmair et al 2007: „Einfluss von Taxanen und Thalidomid auf die Vasa nervorum und Reversibilität durch VEGF.

Floreszenzmikroskopische Ganzkörperaufnahmen von Ischiasnerven nach In-vivo-BS1-Lectin-Perfusion zeigen eine deutliche Verringerung der bei Taxol-behandelten Ratten, während die gleichzeitige Gabe von VEGF GTx den Verlust der vasa hemmte.“ (30)

Symptome: Je nach dem betroffenen Nervensystem unterscheidet man motorische, sensible und autonome PNP. Die motorische Neuropathie ist gekennzeichnet durch Muskelschwäche, wodurch Mobilität, Koordination und Atmung beeinflusst werden können. Die sensorische Neuropathie ist charakterisiert durch Schmerzen, Taubheit, brennendem Gefühl, fehlende oder verminderte Reflexe und/oder Berührungsempfindungen. Typisch für eine CIPN sind vor allem sensible, symmetrische, distal-betonte bzw. handschuh- und sockenförmige neuropathische Beschwerden. (21) Eine besondere Herausforderung in der CIPN-Diagnostik und -Therapie stellt das sogenannten „Coasting“ der CIPN-Symptome dar. Damit ist ein Auftreten oder Verschlechtern von neuropathischen Symptomen Wochen oder Monate nach der eigentlichen Chemotherapie gemeint. (19)

Diagnostik: Bei der Diagnostik der CIPN steht die Anamnese und die klinische Untersuchung im Vordergrund. Eine tiefgreifende Anamnese mit Fragen nach typischen Symptomen sowie eine ausführliche Untersuchung von Sensibilität, Motorik und vegetativen Funktionen liefert in Kombination mit dem Wissen über eine aktuelle oder vergangene Chemotherapie oft schon einen wegweisenden Befund. Die Art der genutzten Chemotherapeutika, sowie die Dosierung und die Anzahl der Zyklen spielen – mit der Beachtung kritischer Dosen der verschiedenen Substanzen eine wichtige Rolle. (18) Mittels einer neurophysiologischen Diagnostik kann die Neuropathie

weiter klassifiziert werden. (18) Zur Beurteilung des Vorliegens bzw. der Schwere der CIPN werden außerdem unterschiedliche Messinstrumente genutzt. Das System der **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)** des National Cancer Institute gilt als Standardinstrument zur Dokumentation von Nebenwirkungen der Krebsbehandlung in der Klinik und in Studien. Die Neuropathie-Subskala NCI-CTCAE ist ein weit verbreitetes, klinisches Instrument zur Bewertung des CIPN-Schweregrads. Sie teilt die periphere sensorische und motorsche Neuropathie je nach Schweregrad in fünf Stufen ein: 1: asymptomatisch, bei motorischer Neuropathie ggf. durch klinische oder diagnostische Untersuchungen bestätigt; 2: mäßige Symptome, die die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) einschränken; 3: schwere Symptome, die ADL zur Selbstversorgung einschränken; 4: lebensbedrohliche Folgen, sodass eine dringende Intervention angezeigt ist; 5: Tod (ab Version 5.0 gibt es Grad 5 nur noch in der motorischen Neuropathie). (31) Der Patient Neurotoxicity Questionnaire, kurz **PNQ**, erfragt funktionelle Beeinträchtigungen definierter Aktivitäten des täglichen Lebens direkt von Patient\*innen, worüber der Schweregrad der CIPN errechnet werden soll. PNQ Grad C oder weniger entspricht dem Fehlen und Grad D und höher dem Vorhandensein von sensorischen und motorischen CIPN-Symptomen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen oder nicht beeinträchtigen. (32)

Behandlung und Prävention: Die ASCO - American Society of Clinical Oncology - hat 2013 eine systematische Analyse von randomisierten klinischen Studien zur CIPN-Behandlung im Zeitraum von 1946 bis April 2013 durchgeführt, um eine von klinischen Erfahrungen geleitete Empfehlung zur Prävention der CIPN bei erwachsenen Überlebenden von Krebserkrankungen auszusprechen. (33) Diese wurde 2020 aktualisiert, und beinhaltet zusammenfassend die folgenden Punkte (34): Zur **Prävention** der CIPN wird empfohlen eine ausführliche Risiko-Nutzen-Abwägung bei Patient\*innen mit disponierenden Vorerkrankungen durchzuführen. Von Acetyl-L-Carnitin zur Vorbeugung von CIPN wird, ebenso wie von allen anderen untersuchten Medikamenten, abgeraten. Potenziellen Nutzen (weitere Studien erforderlich) gibt es laut der Analyse dagegen für Akupunktur, Kältetherapie, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Gangliosid-Monosialinsäure (GM-1). Zur **Therapie** der CIPN – während der Chemotherapie wird empfohlen, die Symptome zu bewerten und in Absprache mit den Patient\*innen, eine Dosisverzögerung, Dosisreduktion oder einen Abbruch/einen Wechsel der Chemotherapie erwägen. Zur Therapie der CIPN – nach abgeschlossener Chemotherapie besteht eine evidenzbasierte Empfehlung für den Einsatz von Duloxetin. Neuste Studien deuten außerdem auf einen Nutzen von Bewegungstherapie, Akupunktur, Scrambler-Therapie, Gabapentin/Pregabalin, topischer Gelbehandlung (mit Baclofen, Amitriptylin HCL, Ketamin), Trizyklische Antidepressiva oder orale Cannabinoide hin und es wird ein „Ausprobieren“ empfohlen. (34) Auch aus der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von 2020 zu supportiven

Therapien bei onkologischen Patient\*innen geht hervor, dass es nur begrenzte evidenzbasierte Daten zu wirksamen medikamentösen und nicht-medikamentösen Prophylaxen und Therapien der CIPN gibt und es an fundierten Präventionsempfehlungen mangelt. (18)

Zusammenfassend sind den behandelnden Ärzt\*innen bisher wenige vielversprechende Möglichkeiten zur Vorbeugung einer CIPN geboten. Die ASCO sprach jedoch eine potenzielle Wirksamkeit von Akupunktur, Kältetherapie, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Gangliosid-Monosialinsäure (GM-1) aus. Die Kompressionstherapie wurde zudem auch von der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) zur Prävention der CIPN empfohlen (Evidenzklasse IIb, Empfehlungsgrad B) (18). Die Effekte dieser Kompressionstherapie auf das lokale Gewebe werden in dieser Arbeit genauer untersucht.

#### **1.1.4.2 Lokale, statische Kompression in der Prävention und Therapie der CIPN**

2016 veröffentlichten Tsuyuki et al. ihre Arbeit zu der Wirksamkeit einer Kompressionstherapie mit OP-Handschuhen zur Verhinderung einer Paclitaxel-induzierten Neuropathie. In der Studie wurden 42 Patient\*innen eingeschlossen, die aufgrund eines Mamma-Karzinoms mindestens 250 mg/m<sup>2</sup> nab-PTX (an Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel) als 30-minütige Infusion alle drei Wochen über vier Zyklen erhalten haben. Dabei trugen die Patient\*innen für 90 min (30 min vor jeder Infusion bis 30 min nach jeder Infusion) zwei OP-Handschuhe übereinander in Untergröße (=eine Nummer kleiner, als für die Patient\*innen eigentlich passend wäre) an der dominanten Hand, während die nicht-dominante Hand als Kontrolle (=ohne Intervention) diente. Eine Angabe über die erreichten Kompressionsdrücke gaben sie nicht. Die CIPN wurde anhand der CTCAE Version 4.0 sowie anhand des PNQ jeweils vor der Behandlung, vor jedem Behandlungszyklus und eine Woche nach der Behandlung beurteilt. Darüber hinaus erhob diese Arbeitsgruppe - als bisher einzige Gruppe - einen Parameter, der eine erste Diskussion über zugrundeliegende Mechanismen zulässt (Stand April 2022): Die Veränderung der Fingerspitzen-Temperatur während Kompression unter Interventions- und der Kontrollbedingungen. Sie konnten zeigen, dass die beschriebene OP-Handschuhe-Kompression das Gesamtaufreten der sensorischen CIPN (ab CTCAE-Grad 2) signifikant von 76,1 % auf 21,4 % und der motorischen CIPN von 57,1 % auf 26,2 % verringerte. Auch die PNQ-Antworten, die eine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens erfragten und ab Grad 4 als CIPN gewertet wurden, zeigten eine unter den Kontrollbedingungen im Vergleich zu Interventionsbedingungen häufiger aufgetretene sensorische CIPN von 38,1 % vs. 7,1 % und motorischer CIPN von 23,8 % vs. 2,4 %. Außerdem wurde festgestellt, dass bei 25 untersuchten Patient\*innen die, mittels einer Thermokamera erfasste, Fingerkuppentemperatur während der 90 min Kompression um 1,6-2,2 °C sank im Vergleich zum Ausgangswert. Unter Kontrollbedingungen konnten keine signifikanten Zu- oder Abnahmen der Fingerkuppentemperaturen verzeichnet werden. Im Anschluss an diese Studie

folgte eine zweite, vergleichbare Studie dieser Arbeitsgruppe mit weiteren 58 Patient\*innen. Es wurden die in Angaben zu Inzidenzen einer nab-PTX-induzierten peripheren Neuropathien aus einer historischen Kontrollgruppe zugrunde gelegt und beide Hände wie zuvor beschrieben komprimiert. Der restliche Studienaufbau und die Endpunkte waren vergleichbar mit denen der ersten Studie. Insgesamt entwickelten diesmal 13,8 % der Patient\*innen eine sensorische CIPN (ab CTCAE Grad 2), was deutlich niedriger war als in der Kontrollgruppe (44,1 %). 3,4 % entwickelten eine motorische CIPN. Bei 21 der 58 Patient\*innen wurde die Fingerkuppentemperatur thermografisch gemessen: Sie sank unter Kompression signifikant um 1,3 °C bis 2,3 °C im Vergleich zu den Ausgangswerten. Keiner der Patient\*innen musste die 90-minütige Kompression aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Es kam zu keinerlei unerwünschten Auswirkungen auf die Haut. (35, 36) Als möglichen Wirkmechanismus nahm die Arbeitsgruppe eine Reduktion der Perfusion durch Abschnürung an, ohne dass dazugehörige Untersuchungen durchgeführt worden wären. 2022 veröffentlichten Tsuyuki al. eine weitere Arbeit zur Kompressionstherapie in der Prävention der Paclitaxel-induzierten peripheren Neuropathie. Ziel dieser Arbeit war es, die Möglichkeit einer Behandlungsverlängerung des Brustkrebses durch Verhinderung von CIPN durch Kompressionstherapie zu evaluieren. Hierzu erhielten 20 Brustkrebspatient\*innen während der Behandlung mit Paclitaxel (und Bevacizumab) eine 120 Minuten umfassende Kompressionstherapie mittels zweier OP-Handschuhe in Untergröße. 15 Patientinnen erhielten keine Kompressionstherapie während ihrer Paclitaxel/Bevacizumab-Therapie und stellten die Kontrollgruppe dar. Wieder verringerte die Kompressionstherapie das Auftreten der CIPN (CTCAE Grad 2 oder höher) signifikant um 71,9 % und die Zeit bis zum Behandlungsversagen der Chemotherapie wurde von 200 auf 240 Tage verlängert. (37)

(Qualitätskriterien: Fallzahl: n1=42, n2=58, n3=35; Verblindung Proband\*innen: nein; Verblindung Untersucher: k.A.; Randomisierung: nein)

Eine weitere Studie von Ohno et al. untersuchte 2014 die Wirksamkeit von einer Kombination aus Kompressionsstrümpfen und -ärmeln, sowie Goshajinkigan (traditionelles japanisches Kräutermittel), Mecobalamin (Vit. B 12 Form) und Lafutidin (Histamin-H2-Rezeptor-Antagonist) in der Prävention einer nab-PTX-induzierten peripheren Neuropathie. Es wurden 14 Patient\*innen eingeschlossen, die alle drei Wochen mit 260 mg/m<sup>2</sup> nab-PTX behandelt wurden. Sieben erhielten für 24 h ab Beginn jeder nab-PTX-Verabreichung die Strumpfkompresseion und im Verlauf die genannten Medikamente; die anderen sieben Patient\*innen wurden der Kontrollgruppe zugeordnet und erhielten keine der genannten Maßnahmen/Substanzen. Bewertet wurde die CIPN mittels des CTCAE4.0 und zusätzlich wurde die mittlere Dosis von nab-PTX für jede/n Patient\*in erfasst. Nach der ersten Chemotherapie-Gabe entwickelte in der Interventionsgruppe ein/e Patient\*in eine CIPN, während es in der Kontrollgruppe fünf

Patient\*innen waren. Über alle Zyklen hinweg blieben die CIPN-Grade in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die mittlere Dosis von nab-PTX war in der Interventionsgruppe mit 77,1 mg/m<sup>2</sup>/Woche signifikant höher als in der Kontrollgruppe (64,7 mg/m<sup>2</sup>/Woche). Auch in dieser Studie brach kein/e Teilnehmer\*in aufgrund von Nebenwirkungen ab. (38) (Qualitätskriterien: Fallzahl: n=14; Verblindung Proband\*innen: nein; Verblindung Untersucher: nein.; Randomisierung: k.A.)

Eine Studie von Kotani et al. befasste sich 2021 ebenfalls mit der Wirksamkeit von Kompression in der Prävention einer CIPN. 56 Patient\*innen mit einer wöchentlichen Chemotherapie mit Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) wurden in die Studie eingeschlossen. Wie auch in den anderen Studien bestand die zu testende Intervention darin, zwei OP-Handschuhe in Untergröße für 90 min (von 30 min vor der Infusion bis 30 min nach der Infusion) an einer Hand zu tragen. An der anderen Hand wurden zwei OP-Handschuhe in empfohlener Größe getragen (=Kontrolle). Es wurde die Ausbildung einer CIPN anhand der CTCAE beurteilt. Die 49 ausgewerteten Patient\*innen entwickelten unter Interventionsbedingungen und unter Kontrollbedingungen zu 30,6 % und 36,7 % eine sensorische CIPN (ab Grad 2) und zu 4,1 % und 6,1 % eine motorische CIPN. In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Effekten unter Interventions- und Kontrollbedingungen festgestellt werden. Die Autoren interpretierten dies mit einem fehlenden Kompressionseffekt in der CIPN-Prävention. (39) (Qualitätskriterien: Fallzahl: n=56; Verblindung Proband\*innen: ja; Verblindung Untersucher: ja.; Randomisierung: nein.)

Yamanouchi et al. evaluierten 2022 den Effekt von Kompressionsstrümpfen und -ärmeln in der Prävention der Docetaxel-induzierten peripheren Neuropathie bei Patient\*innen mit der Diagnose Brustkrebs. Hierzu wurden 26 Patient\*innen eingeschlossen, welche im Rahmen ihrer Brustkrebstherapie im Abstand von drei Wochen, über vier Zyklen 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel erhalten haben. Hierbei trugen sie Kompressionsstrümpfe und -ärmel (Kompressionsdruck von 15-20 mmHg) für jeweils 24h ab dem Beginn jeder Verabreichung. Der primäre Endpunkt dieser Studie lag in der Inzidenz von Neuropathien, welche bis drei Wochen nach der vierten Docetaxelverabreichung auftraten. Diese Inzidenz wurde mit der retrospektiv erhobenen Inzidenz von Neuropathien verglichen, welche bei 52 Patient\*innen auftraten, die ebenfalls mit Docetaxel behandelt wurden und keine Kompression erhalten haben (=Kontrollgruppe). Ob und wie ausgeprägt sich hierbei eine Neuropathie entwickelte, wurde anhand der CTCAE 4 (siehe 1.1.4.2) vor jedem Therapiezyklus sowie drei Wochen nach dem vierten Therapiezyklus ermittelt. Die Inzidenz der Neuropathie (alle CTCAE-Grade) betrug bis drei Wochen nach der vierten Docetaxel Verabreichung in der Interventionsgruppe 76,9 % und in der Kontrollgruppe 63,5 % (p=0,31). Wurden nur die CTCAE-Grad 2 und höhere Neuropathien betrachtet so betrug die Inzidenz in der Interventionsgruppe 15,4 % und in der Kontrollgruppe 13,5 % (p=0,99). Auch drei Wochen nach

jeder Verabreichung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es konnten somit in dieser Studie keine statistisch signifikanten Effekte von Kompressionsstrümpfen und -ärmeln in der Prävention der Docetaxel-induzierten peripheren Neuropathie nachgewiesen werden. Insgesamt kam es während der Kompressionstherapie bei zwei Patient\*innen zu unerwünschten Nebeneffekten in Form von Juckreiz. (40) (Qualitätskriterien: Fallzahl: n=26 (+52 in der retrospektiv analysierten Kontrollgruppe); Verblindung Proband\*innen: nein.; Verblindung Untersucher: k.A.; Randomisierung: Nein)

Kanbayashi et al. verglichen 2020 den Effekt von 90 min Kompression mit zwei OP-Handschuhen in Untergröße mit dem Effekt von 60 min Kryotherapie (-25 bis -30 °C kalte Handschuhe) auf die Ausbildung von nab-PTX-induzierter peripherer Neuropathie bei 38 Brustkrebspatient\*innen, die insgesamt 260 mg/m<sup>2</sup> nab-PTX (als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen für vier Zyklen) erhalten haben. Auch sie nutzten den CTCAE 4.0 und den PNQ zur Beurteilung der CIPN und haben, ähnlich wie Tsuyuki et al., die Fingerspitzentemperatur thermografisch gemessen. Die Patient\*innen, die an der einen Hand die Kompression und an der anderen Hand die Kryotherapie erhalten haben, entwickelten an beiden Händen (beide Interventionsgruppen) zu 18,4 % eine CIPN ab CTCAE Grad 2. Auch zwischen der sensorischen PNQ-Neuropathie und der motorischen PNQ-Neuropathie wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Kryotherapie und Kompressionstherapie zeigten hier also eine ähnliche Wirksamkeit bei der Prävention von nab-PTX-induzierter peripherer Neuropathie. Die Temperaturmessungen der Fingerkuppen ergab eine jeweils signifikante Abnahme der Temperaturen unter Kryotherapie um 8,3-9,8 °C und unter Kompression um 3,0-3,8 °C, verglichen zu den Ausgangswerten. Zwei Patient\*innen mussten die Studie abbrechen, weil sie die Kühlung nicht ertragen haben und ein weiterer aufgrund einer Latexallergie bei OP-Handschuhkompression. (41) (Qualitätskriterien: Fallzahl: n=38; Verblindung Proband\*innen: k.A.; Verblindung Untersucher: ja.; Randomisierung: Ja (welche Hand für welche Intervention))

Zusammenfassend zeigen vier dieser sieben Studien einen klinischen Effekt der lokalen Kompression auf die Ausbildung einer CIPN.

**In aktuell laufenden Studien** (09/2023, clinicaltrials.gov und dem DRKS) forschen einige weitere Arbeitsgruppen an der Wirksamkeit der Kompression in der Prävention der CIPN. Insgesamt wurden dabei acht aktuell laufende Studien mit dem Thema CIPN-Prävention durch Kompression oder Kryokompression (Kombination aus Kälte- und Kompressionstherapie) identifiziert

In den gezeigten Studien gab es Hinweise auf eine Wirksamkeit von Kompression (insbesondere der Hände, teilweise in Kombination mit anderen Therapien) in der Prävention und Therapie der CIPN. Die Studien von Kotani et al. (39) und Yamanouchi et al. (40) konnten jedoch keinen



signifikanten Effekt der Kompressionstherapie zeigen. Die größte Schwäche aller beschriebenen Studien, war die geringe bis sehr geringe Fallzahl, fehlende Verblindung, Kombinationen mit weiteren Therapien oder Interventionen auch unter den eigentlichen Kontrollbedingungen, wodurch etwaige Effekte nicht auf die isolierte Kompression übertragbar waren. Die Vielzahl der aktuell laufenden klinischen Studien unterstreicht die Aktualität dieser neuen Präventions- und Therapieansätze der CIPN.

Erklärungsansätze zum Wirkmechanismus der Kompressionstherapie: Tsuyuki et al. werteten die Abnahme der Fingerkuppentemperatur mit einer Abnahme des mikrovaskulären Flusses und vermuteten in einer verringerten Zufuhr der nab-PTX-Menge zur Fingerkuppe durch die Kompression den Schlüsselmechanismus für die gezeigten protektiven Effekte. (35-37) Bandla et al. spekulierten, dass eine Kühlung und eine Kompression der Gliedmaßen den Blutfluss vermindern und damit die Zufuhr von Chemotherapeutika auf periphere Nerven reduzieren könnte. Über diesen Mechanismus, so vermuten sie, wird die CIPN-Ausbildung in der Kryo- und Kompressionstherapie verringert. (42, 43) Auch Ohno et al. vermuteten hinter dem beobachteten positiven Effekt von Kompression und bestimmten Kräutern den veränderten Blutfluss, im Sinne des Bayliss-Effekts, als Schlüsselmechanismus. Sie postulieren eine Erhöhung des arteriolen Flusses zur arteriovenösen Anastomose, wodurch der Rückfluss in die Venen mit minimalem Fluss durch die Kapillaren gefördert würde, wie sie in einer Abbildung (siehe Abbildung 2) visualisierten. (38)

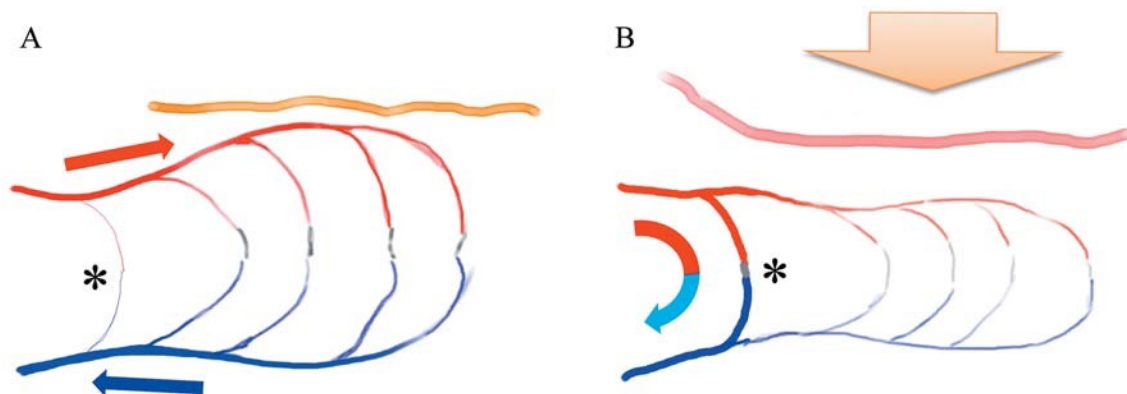


Abbildung 2) „Die hypothetische Rolle der Kompressionstherapie bei der prophylaktischen Behandlung von nab-PTX-induzierter peripherer Neuropathie. (Aus Ohno et al 2014)

„A: Normale Mikrozirkulation des Blutes. Ohne Kompression ist der Arteriolenfluss durch die arteriovenöse Anastomose minimal (\*). B: Die Blutmikrozirkulation mit Kompression. Der Arteriolenfluss durch die arteriovenöse Anastomose nimmt zu, während der Fluss durch die Kapillaren minimal ist.“ (38)

Vergangene und aktuelle Studien konzentrierten und konzentrieren sich vor allem auf klinische Aspekte dieser neuen Therapieform. Bisherige Erklärungsansätze entstanden auf Grundlage von klinischen Beobachtungen und den infrarotthermografischen Ergebnissen von Tsuyuki et al (35-

37) und Kanbayashi et al. (41) Auf dieser Grundlage wurde eine Reduktion der Durchblutung der Mikrozirkulation über die Dauer der 90-minütigen Kompression vermutet. Dieser Ansatz widerspricht jedoch den Ergebnissen von Kirchmaier. (30) Andere Untersuchungen der physiologischen Veränderungen im Gewebe unter Kompression, wurden bisher nicht durchgeführt. Die hier vorgestellte Studie soll genau dort ansetzen und mit nahinfrarotspektroskopischen Messungen weitere Hinweise auf eine Veränderung der Durchblutung sammeln.

## **1.2 Physiologie der kleinen Blutgefäße**

### **1.2.1 Die Gewebemikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation bezeichnet den Blutfluss durch das feinste Gefäßnetzwerk des systemischen Blutkreislaufs, bestehend aus Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 20 µm. Diese Mikrogefäße umfassen Arteriolen, postkapillare Venolen, Kapillaren sowie (sub)zelluläre Bestandteile. Herantransportiert durch die Erythrozyten findet in diesem mikrovaskulären Netzwerk der entscheidende Sauerstofftransfer von den Erythrozyten zu den Parenchymzellen statt, was die aerobe Energiegewinnung der Gewebezellen ermöglicht. Zusätzlich zur Sauerstoffversorgung spielt die Mikrozirkulation eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Austauschs gelöster Stoffe zwischen dem Blutkreislauf und dem umgebenden Gewebe sowie beim Transport von Hormonen und Nährstoffen zu den Zellen. Des Weiteren wird der Mikrozirkulation auch die Vermittlung der funktionellen Aktivität des Immunsystems sowie die Blutgerinnung zugeschrieben, was ihre vielfältigen Funktionen unterstreicht. (44) Abbildung 3, übernommen und übersetzt aus der Arbeit von Guven et. al 2020 (44), veranschaulicht schematisch den Aufbau der verschiedenen Kompartimente, die zur Mikrozirkulation gehören.

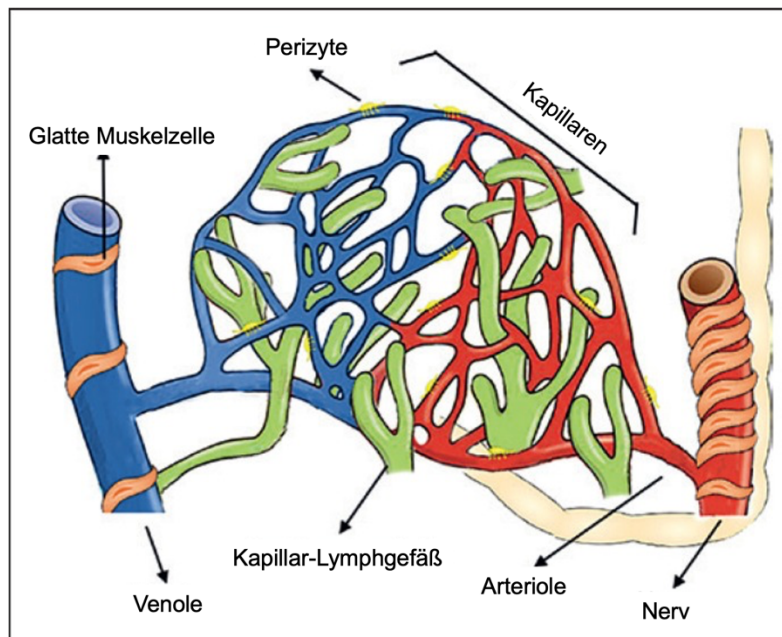


Abbildung 3) Mikrovaskuläre Anatomie (übernommen und übersetzt aus der Arbeit von Guven et al 2020, (44)

Wichtige Elemente der Mikrozirkulation sind die Arteriolen (umgeben von glatten Muskelzellen), und Venolen sowie das dazwischengeschaltete Kapillarnetz. Perizyten umgeben die Gefäße.

Die Mikroblutgefäße, wie sie in Abbildung 3 dargestellt sind, sind von Endothelzellen ausgekleidet, welche eine wesentliche Funktion im Stofftransport innehaben. Durch Fenestration, Poren und verschiedene Moleküle ermöglichen sie den Austausch von Substanzen zwischen dem Blutkreislauf und dem umgebenden Gewebe. Die Regulation des mikrovaskulären Blutflusses erfolgt vornehmlich durch das Zusammenspiel zwischen den Endothelzellen und der glatten Muskulatur. Mittels myogener, metabolischer und neurohumoraler Mechanismen beeinflussen sie den Vasotonus der Arteriolen. (44) Im nächsten Kapitel 1.2.2 wird die Funktion des Endothels eingehend erläutert.

**Störungen der Mikrozirkulation** gehen oft mit einer beeinträchtigten Sauerstoffversorgung des umliegenden Gewebes einher. Besonders gefährdet ist dabei die Niere, da ein Großteil des ihr zugeführten Sauerstoffs für die ATP-Produktion benötigt wird, die wiederum für die Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe essenziell ist. Die tubuläre Natriumrückresorption, ein wichtiger Schritt in der Nierenfunktion, ist stark von einer ausreichenden Sauerstoffzufuhr abhängig. (45) Eine durch Mikrozirkulationsstörungen hervorgerufene Hypoxie kann daher zu schwerwiegenden Nierenschädigungen führen. Diese Komplikationen können eine Vielzahl von ernsthaften Problemen verursachen, einschließlich akutem Nierenversagen und chronischen Nierenerkrankungen. (44) Ein weiteres Beispiel für eine gestörte periphere Mikrozirkulation ist

das Vorliegen eines Schockzustands, bei dem es zu einer Kreislaufzentralisierung kommt, um lebenswichtige Organe zu schützen. (46)

**Monitoring der Gewebemikrozirkulation:** Eine Ableitung der Gewebepfusion aus systemischen Messungen wie Blutdruck, Herzzeitvolumen oder laborchemischen Variablen wie Blutlaktatkonzentrationen ist gängig, jedoch kann dies keine gezielte Untersuchung der Mikrozirkulation in einem spezifischen Organ ermöglichen. Verschiedene direkte nicht-invasive Techniken sowie indirekte Techniken stehen zur Messung der Mikrozirkulation zur Verfügung. Es ist wichtig zu beachten, dass die untersuchten Bereiche nur die lokale Situation widerspiegeln und die Ergebnisse nicht automatisch auf andere Gewebereiche übertragbar sind. (47)

In der **Laser-Doppler-Sonographie** werden relative Veränderungen des Blutflusses in einem definierten Bereich gemessen. Dabei wird in der Regel der Gesamtfluss in mehreren Gefäßen unterschiedlicher Größe bestimmt, anstatt den Fluss in einzelnen Gefäßen zu erfassen. Mittels vaskulärer Okklusionstests kann mit Hilfe der Laser-Doppler-Sonographie auch die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit bewertet werden. (47)

Die **Rekapillarierungszeit**, auch bekannt als Rekap-Zeit oder Fingernagelprobe, ist eine einfach durchzuführende diagnostische Methode zur Abschätzung der peripheren Durchblutungssituation eines Individuums. Insbesondere in der (pädiatrischen) Notfallmedizin findet sie Anwendung. Dabei wird ein Nagel leicht ins Nagelbett gedrückt, bis dieses vollständig weiß wird. Unter normalen physiologischen Bedingungen kehrt das Nagelbett nach dem Loslassen des Nagels schnell zu seiner rosaroten Farbe zurück. Bei einer gestörten Gewebemikrozirkulation in diesem Bereich dauert es länger als 2-3 Sekunden, bis die Farbe wieder zurückkehrt. Dies kann beispielsweise bei einem Schockzustand auftreten, bei dem die verminderte Mikrozirkulation auf eine systemische Gegenregulation zur Aufrechterhaltung der zentralen Durchblutung zurückzuführen sein kann. (48)

Die Anwendung von kleinen **Mikroskopen** auf dem Gewebe ermöglichen eine direkte Visualisierung der Mikrogefäße. Ein klassisches Beispiel stellt die Kapillarmikroskopie dar, eine angioskopische Methode zur Untersuchung von Kapillaren im Nagelbett dar. Die hier parallel zur Oberfläche laufenden Kapillaren werden mit einer 10-100 fachen Vergrößerung dargestellt. Ein weiteres Beispiel stellt die Dunkelfeldmikroskopie dar, bei der Licht in ein Organ diffundiert und von Elementen der Gewebeschicht reflektiert wird und sie durchscheinend macht. (47)

Eine weitere Methode zur nicht-invasiven Beurteilung der Mikrozirkulation ist die **Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)**. Sie ermöglicht die Messung von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Gewebe, insbesondere in Muskel- und Gehirngewebe, durch die Verwendung von nahem Infrarotlicht. Dabei werden Veränderungen der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffsättigung in einem definierten Probenvolumen gemessen. (44, 49) Die NIRS kann auch verwendet werden, um mittels vaskulärer

Okklusionstests Einblicke in die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit zu erhalten. (50-58) Solche vaskulären Okklusionstests waren ebenso wie NIRS-Messungen Bestandteil dieser Arbeit und werden daher in den Kapiteln 1.2.4 und 1.4.3 ausführlicher erläutert.

### **1.2.2 Die Endothelfunktion**

Das Endothel bildet die innere Auskleidung der Blutgefäße. Es steuert den Tonus der glatten Muskulatur als Reaktion auf physikalische und chemische Stimuli. (59) Wie Furchgott und Zawazki bereits 1980 zeigten, ist ein intaktes Endothel die Voraussetzung für die vielen endothelialen Funktionen. (60)

Über die gefäßerweiternde Funktion hinaus ist das Endothel an weiteren gefäßschützenden, physiologischen Funktionen beteiligt, wie der Antikoagulation, der Leukozytenadhäsion, der Proliferation glatter Muskulatur und der antioxidativen Kapazität. (61) Es gibt einige interne und externe Faktoren, die die Endothelfunktion beeinflussen können. Physiologische Gegebenheiten wie die Sexualhormone etwa (und damit auch das Geschlecht und der weibliche Zyklus) beeinflussen die Endothelfunktion (62), ebenso wie die Orthostase. (63) Gut untersuchte, extern-schädigende Einflüsse auf das Endothel stellen das Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas (57), die Hypercholesterinämie (61) (64, 65) sowie Altersprozesse (50-52) dar.

### **1.2.3 Der endotheliale Relaxationsfaktor Stickstoffmonoxid**

Bereits 1980 wurde die Existenz eines endothelialen Relaxationsfaktors postuliert, als festgestellt wurde, dass Acetylcholin die Kaninchen-Aorta nur dilatierte, wenn das Endothel intakt war. Später wurde dieser Faktor als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert, das durch die Stickstoffmonoxid-Synthase aus L-Arginin synthetisiert wird. Die Freisetzung von NO wird durch verschiedene physikalische und chemische Reize reguliert, wie z.B. erhöhter Blutfluss und Interaktionen mit bestimmten Mediatoren. NO bindet an Hämoglobin im Blut oder an die lösliche Guanylatzyklase in der Gefäßwand und führt über mehrere Schritte zu einer Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase PKG I, die ihrerseits eine Vasodilatation durch muskuläre Relaxation auslöst. (61, 66, 67) Solche lokalen Prozesse mit Einwirkung auf das Endothel und die Durchblutung sind äußerst komplex. Im Folgenden Kapitel wird eine Möglichkeit beschrieben, die eine Quantifizierung der Endothelfunktion ermöglicht.

#### **1.2.4 Quantifizierung der Endothelfunktion: (Mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit**

Die (mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit beschreibt die Fähigkeit der kleinen Blutgefäße auf veränderte Bedingungen, adäquat reagieren zu können. Eine Störung der Endothelfunktion geht mit einer beeinträchtigten (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit einher. (53, 55, 56) Mögliche Ursachen hierzu wurden in Kapitel 1.2.2 aufgezählt.

Eine nicht-invasive Möglichkeit zur Bestimmung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit stellt die Quantifizierung der postokklusiven reaktiven Hyperämie, kurz PORH, mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) dar. Die PORH ist ein kurzfristiger Anstieg der Durchblutung in Folge einer kurzen Ischämie des Perfusionsgebiets, z. B. durch eine arterielle Okklusion. (68-70) Bereits während weniger Minuten einer Minderperfusion kommt es, neben der Anhäufung gefäßerweiternder Metabolite und dem Abfall von  $O_2$  und des pHs, zu einem Abfall des arteriellen Drucks mit folgender myogener Dilatation (Bayliss-Effekt). Hierunter werden die Arteriolen erweitert und der Gefäßwiderstand verringert. (71, 72) Nach Wiederherstellung der Blutzufuhr (nach Aufhebung der Okklusion) kommt es durch den reduzierten Gefäßwiderstand zu einem Anstieg des Blutflusses. Die resultierende Hyperperfusion aktiviert die Endothelzellen mit einer Verstärkung der Hyperämie. Währenddessen wird das Gewebe reoxygeniert, gefäßerweiternde Metaboliten werden aus dem Gewebe herausgeschwemmt und die Widerstandsgefäße nehmen wieder ihren ursprünglichen Gefäßtonus an. Eine maximale arterielle Reaktion wird nach einer Blutflussokklusion von etwa 4,5 min erreicht. (73)

Mithilfe eines sogenannten vaskulären Okklusionstests (kurz: VOT) und einer gleichzeitigen Nahinfrarotspektroskopie können Veränderungen der Oxygenierung des Blutes im Gewebe während und nach der Okklusion eines Perfusionsgebiets, quantifiziert werden. In dieser Arbeit wird diese Oxygenierung des Blutes im Gewebe vereinfacht als Gewebeoxygenierung/Gewebesauerstoffsättigung bezeichnet. Unter anderem über das Ausmaß der PORH kann auf die (mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit des Gewebes geschlossen werden. Der VOT wird durch eine drei- bis fünfminütige Okklusion (i.d.R. einer Extremität) durchgeführt. Gleichzeitig dazu findet eine nahinfrarotspektroskopische Messung eines distal dieser Okklusion befindlichen Areals statt (50-58). Eine detaillierte Beschreibung der Nahinfrarotspektroskopie, kurz NIRS, erfolgt im Kapitel 1.4.3. Die NIRS kann dabei über verschiedenen Muskelbäuchen abgeleitet werden, wie etwa der Unterarm-Muskulatur (51, 54, 74), dem Musculus tibialis anterior (50, 56) oder dem Thenar (53, 58, 75). Für eine solche arterielle Okklusion wird eine Manschette auf suprasystolische Kompressionsdrücke aufgepumpt (individuelle Systole + 50mmHg (53)) über 3-5 min. (50, 52, 74, 76) Anhand des Ausmaßes der Gewebeoxygenierungsreduktion (TOI-Entsättigungsrate) und des TOI-Minimums während der Okklusion sowie der TOI-Reperfusionrate und des TOI-Maximums während der PORH, wird auf die (mikro)vaskuläre

Reaktionsfähigkeit geschlossen (49-51, 53, 74, 77, 78), die als Indikator für die (mikro)vaskuläre Endothelfunktion gesehen wird (53, 55, 56). In der Literatur werden verschiedene Lokalisationen der NIRS-Ableitung genutzt, unterschiedliche NIRS-Geräte verwendet und verschiedene Variablen und deren Definitionen festgelegt. Aufgrund dessen ist ein Vergleich der Daten untereinander oder ein Vergleich mit Referenzwerten nur schwierig möglich. Zur Auswertung eines VOT werden meist nur die Gewebeoxygenierungen betrachtet und hieraus unterschiedliche Variablen gebildet. Abbildung 4 stellt den Verlauf der Sauerstoffsättigung des Bluts im Gewebe (im Folgenden vereinfacht als Gewebeoxygenierung bezeichnet) vor, während und nach einer arteriellen Okklusion in einer schematischen Kurve dar. Alle für die Auswertung eines VOT relevanten Variablen sind in die Kurven hineingezeichnet.

Tabelle 1 beschreibt die (teilweise unterschiedlichen) Definitionen der jeweiligen Variablen.

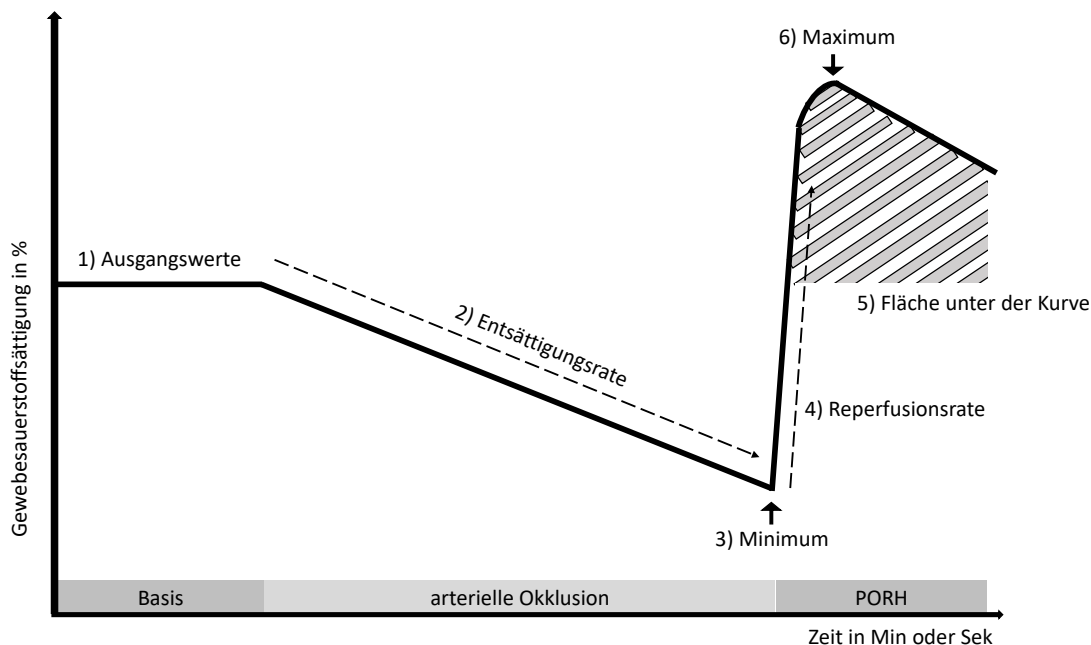


Abbildung 4) Schematische Darstellung der meist-genutzten Basisvariablen zur Auswertung der vaskulären Okklusionstests

Die Vaskulären Okklusionstests wurden in der Literatur meist durch die Berechnung von sechs Basisvariablen aus den NIRS-Werten für die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) ausgewertet. Ausgangswerte aus den  $StO_2$ -Werten X min vor Start der Okklusion. Entsättigungsrate aus den X min während der Okklusion. Minimum während der Okklusion, Reperforationsrate nach Beendigung der Okklusion/während der postokklusiven Reaktionen Hyperämie (PORH). Fläche unter der Kurve während der PORH. Maximum während der PORH. Mögliche Definitionen dieser sechs Basisvariablen siehe

Tabelle 1 (50-58)

Tabelle 1) Meist-genutzte Basisvariablen zur Auswertung von vaskulären Okklusionstests

Zur VOT-Auswertung wurden in der Literatur meist die Variablen 1)-6) herangezogen, deren Definitionen in den Studien (siehe Referenzen) leicht variierten.

Variable	Definition	Referenzen
1) Ausgangswerte	Bilden von Ausgangswerten, als Median oder Mittelwert der Daten über 1-3 min dient primär zur Schaffung von Referenzwerten. Sie stellen die Voraussetzung zur Bildung der Entsättigungsrate und der Fläche unter der Kurve dar.	87-89, 106, 110, 112, 113
2) Entsättigungsrate	Abfall der O <sub>2</sub> -Sättigung während der arteriellen Okklusion pro Zeiteinheit: (Ausgangswert – Minimum) / Zeit. Angabe in %/Min oder %/Sek. Ggf. auch Unterteilung in eine Entsättigungsrate der ersten und zweiten Hälfte der Okklusion und anschließender Angabe als Verhältnis.	89, 98, 99, 106, 108
3) Minimum	Niedrigster Wert der O <sub>2</sub> -Sättigung während der arteriellen Okklusion	87, 89, 106
4) Reperfusionrate	Anstieg der O <sub>2</sub> -Sättigung nach Beendigung der arteriellen Okklusion pro Zeiteinheit. Ausgangswert stellt immer das Minimum während der arteriellen Okklusion dar. Endpunkt und Zeitspanne dieser Rate wird unterschiedlich bestimmt. Einige Arbeitsgruppen bilden die Raten in definierten Zeiträumen von z.B. 10, 20 oder 30 sec nach Beendigung der Okklusion. Andere Arbeitsgruppen bilden Raten bis zum Erreichen der Ausgangswerte oder bis zum halben oder vollen Maximum	87-89, 98, 99, 106, 108, 1012, 113
5) Fläche unter der Kurve	Fläche zwischen der postokklusiven O <sub>2</sub> -Sättigungs-Kurve, einer Waagerechten auf Höhe der Ausgangswerte und einer Senkrechten nach 1, 2 oder 3 min postokklusiv. Bei manchen Autoren liegt die nach unten begrenzende Waagerechte auch auf Höhe des Minimums.	88, 89, 108, 112, 113
6) Maximum	Höchster Wert der O <sub>2</sub> -Sättigung nach Beendigung der arteriellen Okklusion (im Rahmen der PORH)	89, 98, 99

### 1.3 Anatomie der arteriellen Hand- und Fußversorgung

Die arterielle Versorgung der Hand erfolgt bei den meisten Menschen über eine A. ulnaris und eine A. radialis, die über mehrere Anastomosen in Hohlhand (Palma manus) und Handrücken miteinander in Verbindung stehen. Bezüglich der arteriellen Speisung, Anzahl und Ausprägung dieser Anastomosen werden mehrere interindividuelle Varianten unterschieden. Allen gemeinsam ist der, in der Hohlhand liegende, oberflächliche Hohlhandbogen (Arcus palmaris superficialis). Hieraus gehen drei bis vier Aa. digitales palmares communes ab zur Versorgung der restlichen Hand (insbesondere der Digi II-V) ab. Eine weitere Anastomose stellt der tiefe Hohlhandbogen (Arcus palmaris profundus) dar, welcher ebenfalls aus den Aa. radialis und ulnaris gespeist wird. Das Rete carpal dorsale, als arterielles Gefäßnetz, stellt die größte Anastomose des Handrückens dar, welche durch die Aa. radialis und ulnaris sowie durch die Aa. interossea anterior und posterior arteriell gespeist wird. Dieses Gefäßnetz übernimmt die Versorgung der dorsalen Mittelhand und Finger. Die Fußsohle (Planta pedis) wird arteriell primär über den tiefen Hohlfußbogen (Arcus plantaris profundus) versorgt. Dieser wird gebildet von Ästen der Aa. dorsalis pedis, tibialis anterior und tibialis posterior. Aus dem tiefen Hohlfußbogen entspringen die versorgenden Arterien des Mittelfußes und der Zehen. Der Arcus plantaris superficialis wird gebildet aus Ästen der A. tibialis posterior und kommt nicht bei allen Menschen vor. Der Fußrücken wird hauptsächlich von den Abgängen und Anastomosen der A. tibialis anterior versorgt.



Zusammenfassend werden Muskeln, Nerven und weiteres Gewebe von Hand und Fuß primär durch die Arterienanastomosen und -geflechte in Hohlhand und Handrücken bzw. Hohlfuß und Fußrücken versorgt. (79)

## **1.4 Nicht-invasive Methoden zur Beurteilung einer Handkompression**

Die in dieser Arbeit genutzten Methoden sollten einerseits einen Vergleich der unterschiedlichen Kompressionsmethoden ermöglichen und andererseits Informationen über die physiologischen Effekte der Kompression auf das lokale Gewebe sammeln. Aufgrund ihrer einfachen und nicht-invasiven Umsetzung eigneten sich Befragungen, Druckmessungen sowie Infrarotthermografische Messungen für den Vergleich zweier Kompressionen.

### **1.4.1 Druckmessung**

Moderne portable Druckmessgeräte, wie sie auch in dieser Arbeit genutzt wurden, ermöglichen die Bestimmung von Kompressionsdrücken unter Verbänden oder Bandagen. Etwa bei der Herstellung und dem Vergleich von Kompressionsprodukten (80, 81), bei der Evaluierung bestimmter Wickeltechniken (82) oder dem Prüfen von Druckveränderungen während des Tragens von Kompressionsprodukten kommen diese Geräte zum Einsatz.

Gängiges Messprinzip: Ein kreisförmiges aufblasbares Kissen wird zwischen der entsprechenden Gliedmaße und der Bandage platziert. Anschließend wird das Kissen durch manuelles Einschieben eines Bolzens mit einer bekannten Luftmenge gefüllt. Eine Mikropumpe, welche durch dieses manuelle Einführen der Luft aktiviert wird, misst über einen Detektionssensor die Veränderungen der Luftdrücke in einem geschlossenen System. Der erfasste Kompressionsdruck wird von einem mikroprozessorgesteuerten digitalen Messgerät gemessen und auf einem alphanumerischen Display angezeigt. Die Messgenauigkeit handelsüblicher Geräte beträgt dabei +/- 3 mmHg. (80) Abbildung 5 zeigt den schematischen Aufbau einer solchen Manometrischen Messeinheit.

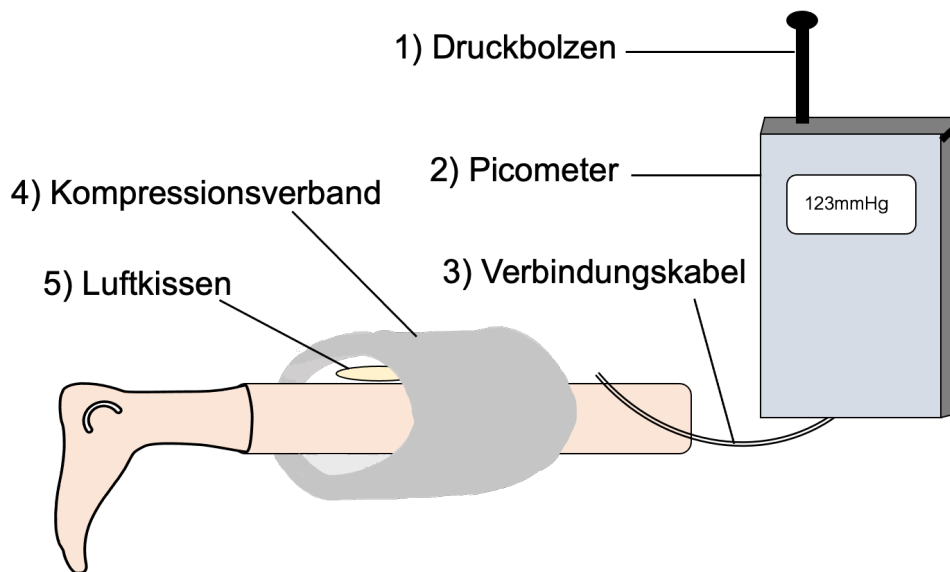


Abbildung 5) Schematischer Aufbau einer Druckmessung

Verfahren der Druckmessung: Das digitale, mobile Druckmessgerät/Picometer (2) ist mit einem Verbindungskabel (3) mit einem Luftkissen (5) verbunden. Durch manuelles Einführen des Druckbolzens (1) gelangt Luft in das Luftkissen, wodurch der Kompressionsdruck des Kompressionsverbands (4) bestimmt wird. Aus Gründen der besseren Darstellung ist das Luftkissen und der Kompressionsverband hier deutlich größer als in der Realität dargestellt.

#### 1.4.2 Gewebetemperaturmessung mittels Infrarotthermografie

Die Infrarotthermografie (IRT) ist seit ihrer Einführung vor 200 Jahren in der Medizin ein etabliertes Verfahren. In der IRT werden Wärmestrahlen von optischen Fasern aufgenommen und auf einem Detektor/Sensor fokussiert, welcher diese Informationen an einen elektrischen Sensor weiterleitet. Eine Software übersetzt die Daten des Detektors in ein Bild, welches von dem Bediener auf dem Bildschirm betrachtet und mithilfe unterschiedlichster Computerprogramme ausgewertet werden kann (83). Die IRT wird als nicht-invasives und berührungsloses Instrument zur frühzeitigen Erkennung von Veränderungen der peripheren Durchblutung eingesetzt, wobei die oberflächliche Hauttemperatur als Surrogatparameter für die darunterliegende Temperatur dient, die wiederum mit der Blutperfusion im betreffenden Areal korreliert (84, 85). Es ist bekannt, dass Bereiche mit höherer Wärmestrahlung, einer größeren lokalen Gewebewaskularisierung bzw. -perfusion entsprechen, weshalb auch Prozesse tieferer Körperstrukturen mittels IRT beurteilt werden können, solange sie mit Veränderungen der Hauttemperatur einhergehen (84). Die IRT wird heute in der Medizin zu unterschiedlichsten Zwecken genutzt, wie zum Beispiel, um intraoperative Messungen der Gewebedurchblutung von Hauttransplantaten durchzuführen und so mikrovaskuläre Beeinträchtigungen zu erkennen, (84, 86) um die Tiefe und das Heilungspotential von Brandwunden zu beurteilen, (87) oder in der SARS-CoV-19-Pandemie für die kontaktlose Ermittlung der Körpertemperatur (88). Weitere Bereiche, in denen die IRT eingesetzt wird:

- In der Diagnostik und Einteilung körperlicher Traumata wie Sprunggelenksverletzungen und Weichteilverletzungen. (89, 90)
- In der klinischen Beurteilung der Fußdurchblutung bei symptomatischen pAVK Patient\*innen und nach Revaskularisierungsverfahren. (91)
- Im Tiermodell: Veränderungen der thermografisch gemessenen Hauttemperatur wurden als Reaktion auf Blutdruckschwankungen beobachtet. Beim Menschen: Die Zehentemperatur kann als Indikator für einen Kreislaufschock genutzt werden (92, 93).
- Darüber hinaus wurden Hauttemperaturgradienten zwischen Unterarm und Fingerspitze als Index für die periphere Durchblutung verwendet, um postoperative thermoregulatorische Vasokonstriktionen bei Patient\*innen zu verfolgen.

Die Messgenauigkeit handelsüblicher Geräte beträgt 0,1 °C.

### **1.4.3 Nahinfrarotspektroskopie zur Beurteilung von Hämoglobinkonzentrationen und der Gewebeoxygenierung**

#### **1.4.3.1 Physikalische Eigenschaften**

Die Nahinfrarotspektroskopie, kurz NIRS, als geeignete Messmethode zur Ermittlung der peripheren Gewebepfusion und -oxygenierung (49). Die NIRS ist eine optische Messmethode und basiert auf den unterschiedlichen Absorptions- und Streueigenschaften von Licht verschiedener Wellenlängen. Wie stark ein Lichtstrahl im Gewebe gestreut und absorbiert wird, hängt von den molekularen Gewebeeigenschaften ab. Unterschiedliche Chromophoren (Farbträger) absorbieren Licht, abhängig von dessen Wellenlänge, unterschiedlich stark. Licht im sichtbaren Wellenbereich von ca. 400nm-800nm wird im menschlichen Gewebe stark absorbiert und von Hämoglobin/Myoglobin stark gestreut, sodass es sich nicht zur Detektion verschiedener Chromophoren im Gewebe eignet. Licht mit einer Wellenlänge über 1300nm wird durch das Wasser in der oberflächlichen Haut nahezu vollständig absorbiert. Aufgrund dieser physikalischen Gegebenheiten eignet sich Licht mit einem Wellenlängenbereich, der sich in Richtung größerer Wellenlänge an das sichtbare Licht anschließt, besonders gut für diagnostische Zwecke. Die Eigenschaften von Licht mit einer Wellenlänge zwischen 700nm und 1300nm erlauben ein Eindringen bis tief in den Muskel oder ins Gehirn und werden daher bei der Nahinfrarotspektroskopie genutzt. Die Eindringtiefe ist abhängig von dem Abstand zwischen Sensor und Emitter (siehe unten). Der Zusammenhang zwischen der Chromophor-Konzentration im Gewebe und der Lichtabsorption wird durch die Beer-Lambert-Gleichung beschrieben: Wenn Licht einer bekannten Wellenlänge eine Lösung unbekannter Konzentration passiert, kann die Konzentration dieser Lösung anhand des Extinktionskoeffizienten und der Distanz, die das Licht hinter sich legt, bestimmt werden. Daher kann der Extinktionskoeffizient (variiert je nach

Substanz) benutzt werden, um die optimalen Absorptionseigenschaften einer gegebenen Substanz bei einer gegebenen Wellenlänge vorherzusagen. Die Beer-Lambert-Gleichung gilt jedoch nur für Lösungen. Im Gewebe folgt das Licht keiner geraden Strecke. Es wird von unterschiedlichen Gewebe-Komponenten unterschiedlich absorbiert, gestreut und reflektiert. Somit wird das emittierte Licht nicht direkt zum Sensor transmittiert, welcher parallel zum Emitter liegt. Vielmehr nimmt das Licht einen gebogenen Weg (curved shape/ banana shape) durchs Gewebe, welcher bekannt ist als optischer Strahlengang (engl.: optical pathlength, kurz: PF). Dadurch ist der eigentliche Weg des Lichts länger als die Distanz zwischen Sender und Empfänger. Aufgrund dieses Sachverhalts wird in dem Algorithmus der Nahinfrarotspektroskopie eine modifizierte Beer-Lambert-Gleichung angewandt, die dies anhand eines differenzialen optischen Strahlengangs (engl.: differential optical pathlength, kurz: DPF) berücksichtigt. Die Penetrationstiefe hängt direkt zusammen mit dem Abstand von Emitter und Sensor. Bei einem Abstand von 25 mm entfallen ca. 95 % des erfassten optischen Signals auf eine Tiefe von 0 bis 23 mm, siehe Abbildung 6. (49) Zu den Störfaktoren, die die eigentliche NIRS-Messung verfälschen können, gehört ein zu tiefes Fettgewebe (engl.: Adipose Tissue Thickness, ATT), sowie ein hoher Melaniningehalt in der Haut über der zu beurteilenden Muskulatur. (76)

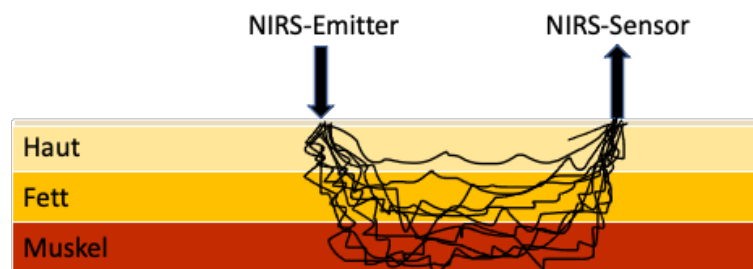


Abbildung 6) Der Weg des nahinfraroten Lichts durch das Gewebe während einer NIRS-Messung. Der Emitter sendet nahinfrarotes Licht ins Gewebe. Die Lichtstrahlen gelangen unterschiedlich tief ins Gewebe hinein und passieren dabei unterschiedliche Gewebeschichten. Über einen differenzialen optischen Strahlengang (bananenförmig) wandern die Strahlen zum Sensor, wo die Lichtmenge gemessen wird, die nach allen Absorbierungs- und Streuungsprozessen übriggeblieben ist. NIRS = Nahinfrarotspektroskopie

Neben Hämoglobin gibt es zwei weitere primäre Hämverbindungen, deren Licht-Absorptionseigenschaften das Signal der NIRS beeinflussen. Das intrazelluläre Myoglobin sowie die Cytochromoxidase (Cytochrom aa3), die den finalen Rezeptor in der Elektronentransportkette darstellt. Der Anteil der Cytochromoxidase am Gesamtsignal ist um eine Größenordnung kleiner als der Anteil von Hämoglobin und Myoglobin, weshalb der Beitrag zu den NIRS-Signalen meist vernachlässigt wird. Somit wird das NIRS-Signal in einem Skelettmuskel vom Hämoglobin innerhalb des Muskelmikrogefäßsystems und von dem intrazellulären Myoglobin des Muskels bestimmt. Während ältere Arbeiten noch zu dem Entschluss kamen, dass Hämoglobin den Großteil des NIRS-Signals ausmacht, geht man heute davon aus, dass Myoglobin wahrscheinlich

60-90 % der NIRS-Signale aus dem Skelettmuskel ausmachen, was je nach Muskelfasertyp variiert. (76)

Die gemessene Konzentration des Hämoglobins leitet sich vom mikrovaskulären Gewebivolumen und mikrovaskulären Hämatokrit ab. Blutgefäße mit einem Durchmesser von >1 mm absorbieren das Licht durch den hohen lokalen Hämoglobingehalt fast vollständig, weshalb das NIRS-Signal vor allem durch Streuung/Absorption der Hämoglobinmoleküle in kleineren Blutgefäßen entsteht. Da Änderungen des Myoglobins sehr viel langsamer vonstatten gehen (und es während kurzer Interventionen wie Kompressionen oder körperlicher Betätigungen konstant bleibt), kann man davon ausgehen, dass kurzfristige Änderungen des Gesamt-Signals auf Änderungen des Hämoglobins und damit auf Änderungen des mikrovaskulären Gewebivolumens und Hämatokrits zurückzuführen sind. Vor diesem Hintergrund und zur vereinfachten Darstellung, wird in dieser Arbeit bei den NIRS-Messungen stets von Änderungen des Hämoglobins – kurz Hb – gesprochen, wobei es sich dabei immer um die Summe aus Hämoglobin, Myoglobin und Cytochromoxydase handelt. Basierend auf der Gewebe-Blut-Streuung wird der Beitrag von arteriellem, kapillärem und venösem Kompartiment am NIRS Signal wie folgt angenommen: 10, 20, 70 %, sollten jedoch eher als grobe Richtwerte gesehen werden. (49, 76) Die StO<sub>2</sub>-bildenden Faktoren, die mit der NIRS bestimmt werden, werden demnach hauptsächlich durch das venöse Kompartiment bestimmt. (49) Neben der absoluten Änderung von Konzentrationen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins(/Myoglobins), errechnet das NIRS-Gerät die Sauerstoffsättigung im Gewebe (StO<sub>2</sub>). Dies kann auch in einem Tissue oxygenation Index TOI ausgedrückt werden. (49) Dieser wird wie folgt bestimmt: Das absolute Verhältnis von O<sub>2</sub>Hb zum Hb-Gehalt wird halbquantitativ unter Verwendung der Photonendiffusionstheorie berechnet. (94) Dazu wird die Steigung der Beziehung zwischen NIR-Lichtabschwächung und Entfernung an einem vom Lichteinfall entfernten Punkt gemessen. (95)

### 1.4.3.2 Messgrößen

**Oxygeniertes Hämoglobin, kurz O<sub>2</sub>Hb**, repräsentiert das mit Sauerstoff beladene Hämoglobin und kann somit als Indikator für das lokale Sauerstoffangebot des Skelettmuskels betrachtet werden, zusammengesetzt aus der Veränderung des totalen Hämoglobins und der aktuellen Sauerstoffsättigung. (95) Gemessen wird es, laut Gebrauchsanweisung des Hamamatsu NIRO-200NX, in Mikromol pro Liter [ $\mu\text{mol/L}$ ]. (49)

**Desoxygeniertes Hämoglobin, kurz HHb**, gibt dagegen nicht das mit Sauerstoff beladene – also entsättigte -Hämoglobin an und reflektiert dabei den metabolischen Sauerstoffverbrauch des Muskels. (95-97) Es wird ebenfalls in [ $\mu\text{mol/L}$ ] gemessen. (49)

**Totales Hämoglobin**, kurz THb, geht auf den kapillären Hämatokrit zurück. Es handelt sich hierbei um einen Indikator für die lokale Durchblutung. (76, 95, 98) Gemessen wird das THb ebenfalls in  $[\mu\text{mol/L}]$ . (49)

**Die Sauerstoffsättigung im Gewebe (oder Tissue Oxygenation Index, TOI)** errechnet sich durch den Anteil des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins am gesamten Hämoglobin, wird in Prozent [%], anhand der funktionalen Sättigungs-Perzentile (engl.: functional saturation percentage), angegeben und wie folgt berechnet:  $(\text{TOI} = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{HHb})) \times 100$ . Es repräsentiert den Anteil des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins am Gesamthämoglobin im Gewebe (=Sauerstoffsättigung des Blutes im Gewebe) und stellt das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch dar. (49, 95, 99) In dieser Arbeit werden hierzu vereinfacht der Begriffe Gewebeoxygenierung bzw. Gewebesauerstoffsättigung verwendet.

Mittels der NIRS ist es also möglich, den Blutfluss und das Sauerstoffangebot sowie den Metabolismus und damit verbundenen Sauerstoffverbrauch des Muskels zu abzuschätzen.

### 1.4.3.3 NIRS-Methode

Es gibt eine Reihe von unterschiedlichen NIRS-Messmethoden, die sich in ihrer Anwendbarkeit, ihren Algorithmen und Wellenlängen unterscheiden. Sie alle messen mindestens vier verschiedene Wellenlängen, um die unterschiedlichen Chromophoren im Gewebe unterscheiden zu können. Einige NIRS-Geräte ermitteln keine quantitativen Absolutwerte von Chromophor-Konzentrationen, sondern determinieren lediglich Änderungen der Konzentration zu einem Ausgangswert mit der Einheit  $\mu\text{M}/1\text{s}$ . Diese Geräte nutzen kontinuierliche Wellen (engl.: continuous wave (cw)). Oxygeniertes Hämoglobin ( $\text{O}_2\text{Hb}$ ) und desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) haben (unterschiedlich starke) Absorptionsmaxima bei 760 und 920nm.

NIRS erlaubt quantitatives Oxygenierungsmonitoring für Hirngewebe und Muskelgewebe. Mit der Methode der orts aufgelösten Spektroskopie (SRS) kann es die quantitativen Daten für den Gewebeoxygenierungsindex (TOI) in Prozent und für den Gewebehämoglobinindex (THI) in a.u. liefern, wobei letzterer auch als normalisierter THI (nTHI) angezeigt werden kann, der für die prozentuale Veränderung des Gesamthämoglobins steht. In Abbildung 7 wird ein solches NIRS-Gerät inklusive der Messeinheiten dargestellt.

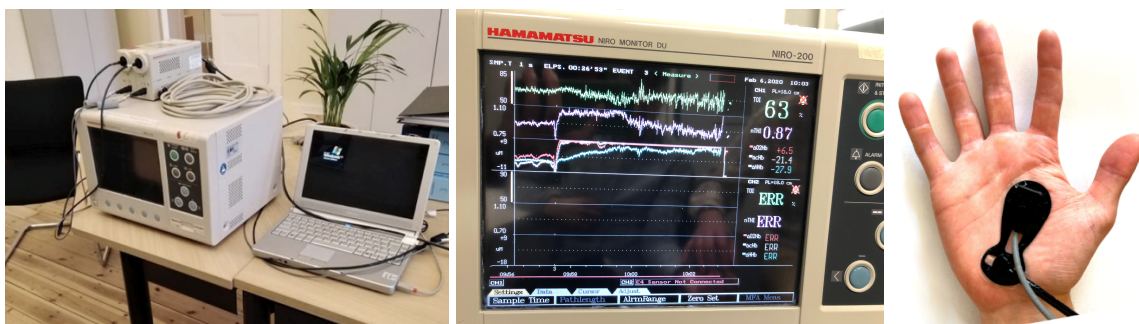


Abbildung 7) Nahinfrarotspektroskopie-Gerät

*und dazugehörige 7a) Nahinfrarotspektroskop + Aufzeichnungscomputer; 7b) beliebige Messung über einen Kanal 7c) Fixierte Optoden (Emitter + Sensor)*

#### **1.4.3.4 Klinischer Einsatz der NIRS**

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die NIRS sensitiv in der Anzeige von Skelettmuskel- und Viszeral-Ischämien ist. (100-102). Als nicht-invasive Methode wird die NIRS klinisch zum Monitoring der Gewebedurchblutung bei Intensivpatient\*innen nach Traumata eingesetzt, etwa in der Diagnostik von hämorrhagischem Schock (103), Kompartmentsyndromen (104) oder nach Wiederbelebungsmaßnahmen. (105) Die NIRS wird außerdem oft bei sportwissenschaftlichen Studien eingesetzt, um bestimmte Muskelleistungsfaktoren zu analysieren. (106) Dabei wird das Signal über unterschiedlichen oberflächlichen Muskeln (M. brachioradialis, M. deltoideus, M. tibialis anterior) abgeleitet. (107) Ein weiterer äußerst wichtiger Einsatzbereich der NIRS ist darüber die klinische und experimentelle Beurteilung von Hirngewebe. Etwa zur intraoperativen Diagnostik oder bei Patient\*innen mit Schädelhirntraumata dient die NIRS zur Überwachung der Hirnfunktionen. (108, 109) Zusammengefasst wird die NIRS sowohl klinisch als auch im Labor eingesetzt, um hämodynamische und metabolische Veränderungen unterschiedlicher Gewebe wie Muskeln, Knochen (96) und Gehirnstrukturen zu messen (49, 76, 95-99, 110).

#### **1.4.3.5 Möglichkeiten und Limitationen der NIRS**

Die NIRS bietet eine kostengünstige Möglichkeit einer nicht-invasiven Beurteilung unterschiedlicher Parameter der Gewebedurchblutung. Die NIRS erfordert es keine/wenig Mitarbeit der Patient\*innen und lässt sich insgesamt sehr schnell durchführen, was einen Einsatz bei Intensivpatienten und Notfallsituationen möglich macht (siehe Kapitel 1.4.3.4).

Einsetzbar ist die NIRS in gut durchbluteten Geweben wie dem Gehirn oder Muskelgewebe. Weniger durchblutete Gewebearten wie Knochen- und Fettgewebe lassen sich durch die NIRS nicht oder nur unzureichend beurteilen und können die eigentliche Messung des Zielgewebes stören. Grund hierfür sind zum einen die Licht-Undurchlässigkeit dichter Strukturen (wie Knochen) und zum anderen die limitierte Eindringtiefe des Lichts. Ein tiefes Fettgewebe (engl.: Adipose Tissue Thickness, ATT) oder interstitielle Ödeme verhindert das Eindringen des Lichts in tiefere Muskelstrukturen. Weil die bei der NIRS ausgesandten Lichtstrahlen auch von anderen Chromophoren absorbiert oder gestreut werden, kann das lokale Vorkommen bestimmter Moleküle, wie etwa Melanin, die Messung stören. (49, 76, 107)

Die Umsetzung der NIRS ist auf der einen Seite einfach und erfordert nur wenig spezifische Kenntnisse und wenig Material, auf der anderen Seite bedarf es jedoch meist spezifischen Softwares zur Aufzeichnung, Darstellung und Berechnung der NIRS-Daten. Darüber hinaus erfordern NIRS-Messungen oft einer vorherigen Kalibrierung, deren Durchführung sich von Gerät zu Gerät unterscheiden kann. (76)

#### 1.4.4 Visuelle Analogskala

Visuelle Analogskalen (kurz: VAS) werden bereits seit über 100 Jahren verwendet, um immaterielle Größen wie Schmerz, Lebensqualität und Angst zu messen. Sie besteht aus einer x cm langen Linie, mit Deskriptoren an den zwei Enden wie z.B. „kein Schmerz“ und „stärkster Schmerz“. (111) Die Patient\*innen wurden aufgefordert, eine Markierung auf diese Linie zu setzen, die die persönliche Wahrnehmungen bezüglich der abgefragten Qualität widerspiegelt. Beispielhaft wurde eine solche VAS in Abbildung 8 dargestellt. Der/die Untersucher\*in kann die Ergebnisse einer VAS quantifizieren, indem er/sie den Abstand vom linken Endpunkt zur Markierung misst.

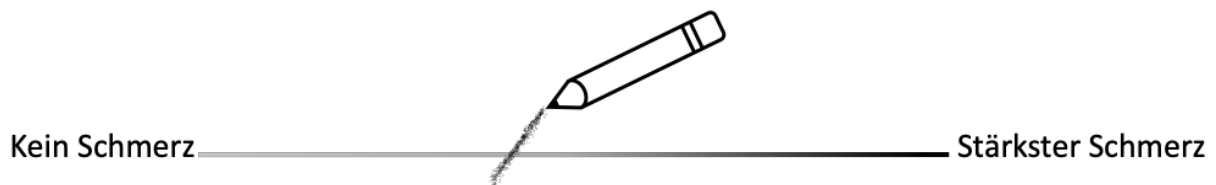


Abbildung 8) Visuelle Analogskala



## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist es, den Effekt von lokaler, statischer Kompression auf die Mikrozirkulation des Gewebes mittels Nahinfrarotspektroskopie und Infrarotthermographie zu untersuchen. Im Bereich von Studien zur Prävention einer CIPN wurde die Kompression oft mittels OP-Handschuhen durchgeführt. (35-37, 41) Weil diese Kompression nicht sehr alltagstauglich, komfortabel oder umweltfreundlich erschien und in der konkaven Handinnenfläche mit einem Druckdefizit einherging, war die Weiterentwicklung dieser Kompressionsmethode ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit. Hierzu wurde bei gesunden Proband\*innen, angelehnt an bereits publizierte Daten zur OP-Handschuhkompression (35-37, 41), eine auf Stoffkompressionsprodukten und palmaren/plantaren Einlagen (Pelotten) beruhende Kompression für Hände und Füße entwickelt. Da die angenommenen Effekte der Kompression sich an den Händen besser als an den Füßen quantifizieren lassen, wurden alle mechanistischen Untersuchungen, die über die reine Entwicklung der neuen Kompressionsform hinausgingen, in dieser Arbeit vorrangig an den Händen durchgeführt.

Unter manometrischer und infrarotthermografischer Kontrolle wurde die Kompression der Hände weiterentwickelt und in verschiedenen Entwicklungsschritten iterativ mit der ursprünglichen OP-Handschuhkompression verglichen. Die Effekte der in ihrer finalen Version als **druckadjustierte statische Kompression, kurz DSK**, bezeichnete Handkompression wurden mittels Nahinfrarotspektroskopie, kurz NIRS, analysiert. Mit definierten Provokationsmanövern und VOT (siehe 1.2.4) wurde hierzu ein Versuchsaufbau validiert und standardisiert. Anschließend wurde die DSK in jeweils unterschiedlichen Kompressionsdauern – unter NIRS-Ableitung in der Handinnenfläche – durchgeführt. Hiermit wurden die DSK-basierten Effekte auf die Gewebeoxygenierung sowie auf die lokalen Konzentrationen von oxygeniertem, desoxygeniertem und totem Hämoglobin (Definitionen siehe 1.4.3.2) beobachtet. Zur Abgrenzung von einer reinen Stauung wurde eine venösen Rückstauung, in ansonsten vergleichbarem Versuchsaufbau, simuliert und mit den DSK-Effekten verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, ob die DSK-Effekte auf die Hände der einzelnen Proband\*innen mit deren individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeiten korrelierten. Am Ende wurde eine Befragung zur Alltagstauglichkeit und zum Auftreten von Nebenwirkungen der DSK durchgeführt.

## 2.1 Primäre Hypothese

Die druckadjustierte, statische (lokale) Kompression der Hände optimiert die Gewebeoxygenierung bei gesunden Proband\*innen.

## 2.2 Sekundäre Hypothesen

- 1) **Durch das Modifizieren einer auf Stoff-Kompressionsprodukten und palmaren/plantaren Einlagen (Pelotten) beruhenden akralen Kompression lässt sich die Druckverteilung optimieren und die Reduktion der akralen Temperatur verstärken.**

Test:

- Manometrische und infrarotthermografische Messungen der Hände und Füße, während des Tragens verschiedener Kompressionsprodukte mit und ohne an die Palmar-/Plantarflächen angepassten Einlagen (Pelotten)

- 2) **Druckangepasste Kompressionsprodukte ermöglichen eine Druckerhöhung in der Hand im Vergleich zu der nicht-druckangepassten OP-Handschuhkompression.**

Test:

- Manometrische Messung des Kompressionsdrucks unter Stoff-Kompressionshandschuhen + palmaren Einlagen (Pelotten)

- 3) **Die Angleichung der Druckverteilung und Druckerhöhung mit druckangepassten Produkten verstärken die Temperatursenkung, verglichen mit einer OP-Handschuhkompression aus der Literatur.**

Tests:

- Nahinfrarotthermografische Messungen der Fingerkuppentemperatur vor und nach der druckadjustierten, statischen Kompression
- Vergleich dieser Ergebnisse mit den Daten aus der Literatur zu Senkung der Fingerkuppentemperatur durch das Tragen von OP-Handschuhen in Untergröße

- 4) **NIRS ist eine reliable und valide Messmethode zur Quantifizierung von Veränderungen der mikrovaskulären Hämoglobinkonzentrationen während DSK.**

Tests:

- Veränderungen der Handposition im Vergleich zum Herzen während der NIRS-Messung
- Durchführung von Bewegungen/Anspannungen der Hand während der NIRS-Messung

**5) Die Handinnenfläche eignet sich als Messlokalisierung für die nahinfrarotspektroskopischen Messungen besser als der Thenar.**

Test:

- Durchführung von nahinfrarotspektroskopisch-aufgezeichneten, standardisierten, vaskulären Okklusionstests zum Vergleich der Signalstärken über der Handinnenfläche und über dem Thenar

**6) Die DSK der Hände führt zeitabhängig zu Verbesserungen der Gewebeoxygenierungen und -durchblutung und einer Reduktion des desoxygenieren Hämoglobins.**

Tests:

- Durchführung einer 60-minütigen DSK
- Berechnung der intertägigen Variabilität
- Durchführung einer fünfminütigen DSK
- Durchführung einer 90-minütigen DSK

**7) Die DSK der Hände führt nicht zu einer Verminderung der Mikroperfusion im Sinne einer „Abschnürung“ und venösen (Rück-)Stauung.**

Test:

- Vergleich der nahinfrarotspektroskopischen Basisvariablen zwischen der venösen Unterarmkompression und DSK der Hand

**8) Die durch die DSK hervorgerufenen Perfusionseffekte sind unabhängig von der individuellen Endothelfunktion (endothel-)gesunder Proband\*innen.**

Tests:

- Messung der mikrovaskulären endothelabhängigen Reaktionen unter vaskulären Okklusionstests bei gesunden Proband\*innen.
- Korrelation der mikrovaskulären endothelabhängigen Reaktion mit DSK-abhängigen Änderungen der Gewebeoxygenierungen
- Generierung von Referenzwerten der mikrovaskulären Endothelfunktion bei gesunden Proband\*innen, zum späteren Vergleich mit Patient\*innen

**9) Die DSK ist eine sichere und komfortable Intervention.**

Test: Subjektive Beurteilung des Tragens von Stoff-Kompressionshandschuhen + Pelotte (DSK) im Vergleich zu zwei OP-Handschuhen (Untergröße) mittels Fragebögen

## 3 Proband\*innen, Methoden und Materialien

### 3.1 Ethik und Ein-/Ausschlusskriterien

Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin beraten und erhielt am 04.05.2020 ein uneingeschränktes positives Votum (EA4/075/20). Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden bis Dezember 2021 in den Räumlichkeiten der MEDIACC GmbH, sowie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Studie entsprach in allen Teilen ihrer Durchführung der Deklaration von Helsinki. Alle Proband\*innen wurden umfassend informiert und haben vor Beginn schriftlich zu dieser Studie eingewilligt. Die Rekrutierung der Proband\*innen erfolgte über eine an Studierende gerichtete Ausschreibung. Diese beinhalteten Informationen über den Hintergrund und den Ablauf aller durchgeführten Messungen und wurde über die Charité-internen, von den Studierenden genutzten Kommunikationswege (WhatsApp, Facebook, Mailverteiler) veröffentlicht.

Die Einschlusskriterien für Proband\*innen beinhalteten ausschließlich Personen ohne chronische oder akut-symptomatische Erkrankungen, mit einem Alter über 18 Jahre. Eine Einwilligungsfähigkeit sowie eine unterschriebene Einwilligung nach Aufklärung waren Voraussetzungen.

Die Ausschlusskriterien für Proband\*innen waren das Vorhandensein mindestens einer der folgenden Erkrankungen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, neurologische, orthopädische oder dermatologische Erkrankungen der Hände, maligne Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit. Auch die Einnahme kardiovaskulär wirksamer oder potentiell neurotoxischer Medikamente sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft führte zum Ausschluss aus der Studie. Diese und weitere Kriterien wurden mittels eines selbst entwickelten standardisierten Screeningbogens erfasst.

### 3.2 Messgeräte, Messmethoden und Materialien

#### 3.2.1 Messgeräte und Messmethoden

Die Messung des Kompressionsdrucks, der unter den Kompressionsprodukten erreicht wurde, erfolgte standardisiert mit Hilfe des Druckmessers/Manometers PicoPress (Microlab, Modell M-1200) entsprechend der Gebrauchsanweisung. Es handelte sich hierbei um ein tragbares digitales Messgerät, das laut Herstellerangaben für medizinische Zwecke zur Messung des von einem Verband ausgeübten Kompressionsdrucks verwendet wird. Das Messprinzip einer sogenannten **manometrischen Messung** ist in Abschnitt 1.4.1 erläutert. Das verwendete Luftkissen hatte einen Durchmesser von 5 cm und war aus einem ultradünnen biokompatiblen

Material. Der Messbereich dieses Geräts lag zwischen 0 und 189 mmHg und es wurde mit einer Präzision von +/- 3 mmHg gemessen. Abbildung 9 zeigt das hier verwendete Picometer.

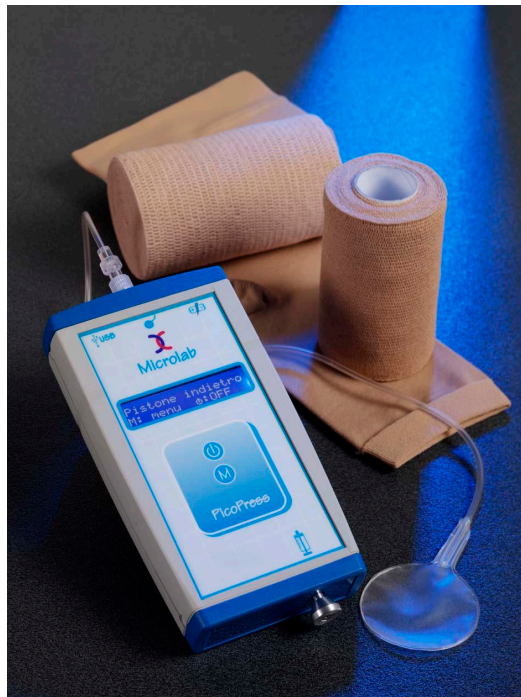


Abbildung 9) Microlab PicoPress M1207 zur Luftkissen-basierten manometrischen Messung von Kompressionsdrücken unter Kompressionsprodukten

Die Messung der Hand-Temperatur erfolgte standardisiert mit einer Wärmebildkamera (FLIR E6, Teledyne FLIR LLC, USA) entsprechend der Gebrauchsanweisung. Die Rohdaten der Messwerte und Bilder wurden revisionssicher gespeichert und archiviert. Abbildung 10 zeigt die hier verwendete Kamera zur Durchführung einer sogenannten **infrarotthermografischen Messung**:



Abbildung 10) FLIR E6 Wärmebildkamera zur infrarotthermografischen Messung von Oberflächentemperaturen

Die Messung der Gewebeatmung und der Hämoglobinkonzentrationen erfolgte mit einem Nahinfrarotspektroskop der Firma Hamamatsu Photonics K.K, Japan (Model: NIRO-200, Typ: C8686) entsprechend der Gebrauchsanweisung. Die genutzte Standardeinstellung wies eine Abtastzeit von 1 Sek. und eine Weglänge von 18 cm auf. Diese Weglänge ergab sich aus dem Abstand von Emitter und Sensor von 4 cm multipliziert mit einem differentiellen Weglängenfaktor von 4,5 (genaue Beschreibung dieser technischen Begriffe in 1.4.3). Das NIRO-200 ist ein 3-Wellenlängen-Dauerwellensystem, das gleichzeitig die modifizierte Beer-Lambert-Methode und die räumlich aufgelöste Spektrometrie nutzt. Das Nahinfrarotspektroskop, dargestellt in Abbildung 11, wies zwei Kanäle auf und dementsprechend auch zwei Lichtkabel und zwei Sensorkabel, wodurch das gleichzeitige Messen von der Extremität unter Interventions- im Vergleich zu Kontrollbedingungen möglich war. Die Rohdaten wurden in dem gerätespezifischen Programm (NIRO-200-Programm) aufgezeichnet und anschließend zur weiteren Analyse als Textdatei exportiert, in Excel konvertiert und revisionsicher gespeichert.



*Abbildung 11) NIRS-Gerät NIRO 200 von Hamamatsu und Auswerteeinheit zur nahinfrarotspektroskopischen Beurteilung von Chromophor-Konzentrationsveränderungen im Gewebe. (Chromophor = Farbgebendes Atom/Molekül wie in Hämoglobin oder Myoglobin)*

### **3.2.2 Materialien**

Angelehnt an Studien zum Thema „Kompression der Hände zur Prävention und Therapie der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie“ (siehe Kapitel 1.1.4.2) wurden in dieser Arbeit Untersuchungen zur Kompression ebenfalls mittels OP-Handschuhen durchgeführt. (35-37, 41) Übereinstimmend mit den Arbeiten von Tsuyuki et al. (35-37) wurden dazu zwei übereinander angezogene handelsübliche **OP-Handschuhe in Untergröße** benutzt (puderfreie Latexhandschuhe der Marke GAMMEX, eine Nummer kleiner als entsprechende Größentabellen nach Vermessung der Hände), wie sie in Abbildung 12 dargestellt werden.



*Abbildung 12) OP-Handschuh-basierte Handkompression  
Wie sie in Studien zur Prävention der Chemotherapie induzierten peripheren Neuropathie durchgeführt wurde (zwei OP-Handschuhe in Untergröße, analog zu bisherigen Arbeiten (35-37, 41))*

Nach Überlegungen zu einer möglichen Einschränkung von Komfort, Hygiene und Alltagstauglichkeit von zwei OP-Handschuhen aus Latex, die über einen längeren Zeitraum zu tragen sind, wurde in dieser Arbeit zusätzlich eine andere Form der Hand- und Fußkompression mittels Stoff-Kompressionshandschuhen und -strümpfen genutzt. Diese Kompressionsprodukte wurden bisher ausschließlich zur Therapie pathologischer Narben (hypertrophe Narben und Keloide) und in der Ödemtherapie eingesetzt (Juzo ScarPrime Seamless (Art. 9058); Juzo Expert (Art. 3021/3022/3023/3024), nach DIN 58133:2008 / RAL GZ-387/1). (7) Die Julius Zorn GmbH, kurz Juzo ist ein Hersteller von Kompressionsbekleidung, Bandagen und Orthesen und hat ihren Sitz in Aichach, Deutschland. Im Folgenden wurden diese Produkte vereinfacht als Stoff-Kompressionshandschuh und Stoff-Kompressionsstrumpf bezeichnet. Letztere spielten vorrangig in der Entwicklung der hier angewandten Kompression eine Rolle. Der Fokus in allen weiteren Untersuchungen lag auf der Handkompression. Um eine Druckerhöhung in den konkaven Handinnenflächen und Fußsohlen zu realisieren, wurde eine sog. Pelotte (siehe Abbildung 13) entwickelt: Ein mit Gel gefülltes Stoffkissen wurde zusammen mit Juzo hergestellt und wird derzeit bereits von Juzo unter der Bezeichnung „Juzo Druckpelotten“ zur gezielten Druckerhöhung bei speziell lokalisierten Ödemen verwendet („Druckpelotte für die Hand“, Art. 9420/9421).

In dieser Arbeit wurden die Pelotten als Einlage unter den Stoff-Kompressionshandschuhen und -strümpfen platziert. Die hieraus resultierende Kompressionsoption dieser Produktkombination wird nachfolgend als **druckadjustierte statische Kompression, kurz DSK**, bezeichnet.

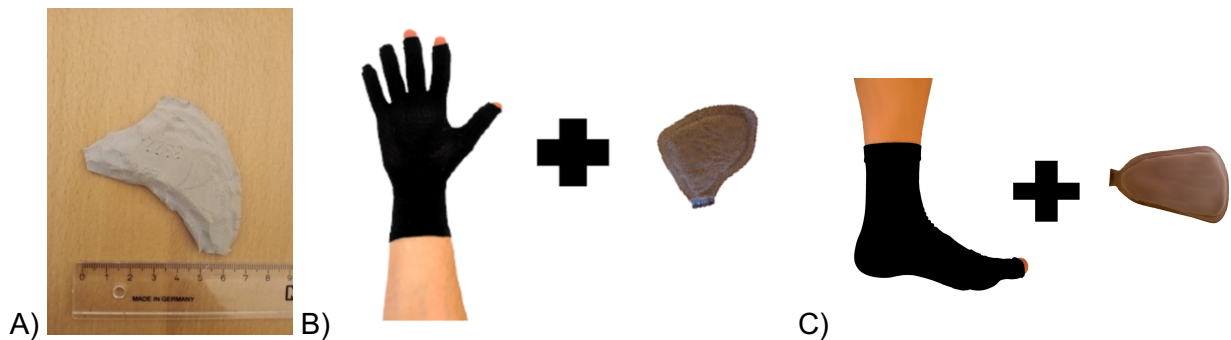


Abbildung 13) Entstehungsprozess der an die Palmarflächen der Hände/Plantarflächen der Füße angepassten Pelotten

A) Selbst angefertigter Rohling, angepasst an die Palmarfläche der Hand. B) Stoff-Kompressionshandschuh + Pelotte C) Stoff-Kompressionsstrumpf + Pelotte Fuß

Die hier entwickelte DSK wurde mit der herkömmlichen Kompression durch zwei OP-Handschuhe in Untergröße, bezogen auf die Reduktion der Fingerkuppentemperatur, die erreichten Kompressionsdrücke und den Tragekomfort verglichen.

### 3.3 Studiendurchführung und Studienprotokolle

#### 3.3.1 Allgemeine und vorbereitende Schritte

In dieser Arbeit wurden eine Reihe unterschiedlicher - auf Kompression beruhende – Provokationsmanöver/Interventionen an den Händen (und in der DSK-Entwicklung auch an den Füßen) durchgeführt, die mit verschiedenen Messmethoden analysiert wurden. Es wurden Druckmessungen, infrarotthermografische Messungen, nahinfrarotspektroskopische Messungen und Erfragungen zum subjektiven Wohlbefinden durchgeführt. Unabhängig von der Art der Messmethode wurden zuvor stets standardisierte Vorbereitungen getroffen:

Nach Aufklärung und Einwilligung jedes Probanden und jeder Probandin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien durch die/den Untersucher\*in geprüft sowie folgende Informationen standardisiert erfasst: Demographische Daten, Vorerkrankungen, Operationen, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus, Allergien, berufliche und freizeitliche Tätigkeiten und gegebenenfalls Kontrazeptiva (siehe Kapitel 1.2.2). Nachfolgend wurden die Umfänge beider Hand- und Fußgelenke und Hand- und Fußknöchel zur Größenordnung der Kompressionsprodukte mittels Zentimetermaßes gemessen. Zur Zuordnung passender Handschuhgrößen wurden die produktspezifischen Größentabellen genutzt.

Um die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Untersuchungen zu gewährleisten und um ggf. Störfaktoren zu identifizieren, wurden vor jeder Messung folgende Variablen in einem Dokumentationsbogen erfasst: Datum und Uhrzeit, Außen-, Raum- und Handtemperatur, Seite der Messung und dominante Seite für Hand/Fuß, sowie das Datum der letzten Periode,



Herzfrequenz und Blutdruck und das Wohlbefinden der Proband\*innen. Des Weiteren wurden die Start- und Endzeitpunkte ausgeübter Interventionen und mögliche Zwischenfällen dokumentiert. (Siehe im Anhang Abbildung 39)

### **3.3.2 Entwicklung einer druckadjustierten statischen Kompression und iterativer Vergleich mit der OP-Handschuhkompression**

Ziel dieser experimentellen Versuchsreihen war es, die bisherige, auf OP-Handschuhen basierte Kompression weiterzuentwickeln. Jede Veränderung dieser Kompression wurde evaluiert und mit der OP-Handschuhkompression verglichen. Die Kompression sollte, nach Überlegungen zu Komfort, Alltagstauglichkeit und Hygiene, mit Stoff-Kompressionsprodukten durchgeführt werden.

#### **3.3.2.1 Schrittweise Entwicklung der Pelotten**

Durch die muskulären Verhältnisse in der Hohlhand und im Hohlfuß werden jeweils konkave, palmare bzw. plantare Flächen gebildet. Hier bestand zum Teil kein direkter Kontakt zu den komprimierenden Handschuhen und Strümpfen, sodass die dortige Kompressionsfunktion reduziert war. Unter diesem Areal der Hohlhand und des Hohlfußes verlaufen einige essentielle Gefäßanastomosen und sensible Hautnerven (siehe Kapitel 1.3), sodass die Kompression in diesem Bereich sinnvoll erschien. Im Rahmen dieser Überlegungen wurden palmare/plantare Einlagen mittels Tonmaterial erstellt, die die konkaven Flächen von Hand und Fuß ausfüllten. Nachdem hierdurch die Formen der späteren Einlagen für verschiedene Hand- und Fußgrößen festgelegt wurden, konnten Rohlinge aus unterschiedlichen Polyether-Schaumstoffen erstellt werden. Diese wurden anschließend auf Tragekomfort in Ruhe und bei Bewegung sowie auf den Kompressionsdruck, den sie in der Handinnenfläche und im Fußgewölbe ausübten, getestet. Hierzu wurden, zunächst in experimentellen Ansätzen, unilaterale Kompressionen - mit und ohne diesen palmaren/plantaren Einlagen - bei fünf Proband\*innen durchgeführt und dabei infrarotthermografische sowie manometrische Daten erhoben. Diese Experimente entsprachen noch nicht den weiter unten beschriebenen standardisierten Herangehensweisen, welche erst durch Voruntersuchungen wie diese etabliert wurden. Auf der Grundlage der ersten Beobachtungen und Erkenntnisse wurde, gemeinsam mit einem Hersteller für Kompressionsprodukte (Juzo, GmbH, Deutschland), ein mit Gel gefülltes Stoffkissen zur gezielten palmaren und plantaren Druckerhöhung (siehe Abbildung 13, Produktbeschreibung siehe Kapitel 3.2.2) entwickelt, eine Pelotte. Die Hand-/Fußkompression mittels eines Stoffkompressionsprodukts (siehe Kapitel 3.2.2) und einer solchen Pelotte wird nachfolgend „druckadjustierte statische Kompression“ (DSK) genannt.

Die experimentellen Untersuchungen in der Entwicklung der DSK wurden an Händen UND Füßen durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen in dieser Arbeit dienten einem direkten Vergleich zwischen der DSK und der herkömmlichen OP-Handschuhkompression und der Aufklärung des Effekts von lokaler Kompression auf die Mikroperfusion des Gewebes. Da die Kompressionseffekte sich an den Händen deutlich besser quantifizieren lassen und vergangene Studien fast ausschließlich auf Kompressionen der Hände fokussiert (siehe Kapitel 1.1.4.2) waren, wurden alle weiteren Versuche dieser Arbeit vorrangig an den Händen durchgeführt. Um die Generalisierbarkeit der Temperatur- und Druckeffekte der DSK zu testen, wurden die infrarotthermografischen und manometrischen Messungen unter DSK auch an den Füßen durchgeführt.

### **3.3.2.2 Reduktion der Fingerkuppentemperatur unter DSK**

Um die entwickelte DSK mit einer 90-minütigen OP-Handschuhkompressionen in Arbeiten zur CIPN-Prävention durch Kompression (35, 36, 41) direkt zu vergleichen und zu testen, ob es zu einer vergleichbaren Reduktion der Fingerkuppentemperatur kommt, wurden infrarotthermografische Messungen während 90-minütiger DSK der Hände durchgeführt und die Ergebnisse mit den Daten aus den OP-Handschuhbasierten Studien verglichen.

In der nachfolgenden Tabelle 2 wurden alle standardisierten Schritte des Studienprotokolls der infrarotthermografischen Messungen aufgelistet.

Tabelle 2) Studienprotokoll für die Durchführung infrarotthermografischer Bilder unter lokaler Kompression

Ziele Infrarotthermographie	Umsetzungen
Minimierung externer thermischer Beeinflussungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine anstrengenden Tätigkeiten vor und während der DSK, sowie keine warmen oder kalten Gegenstände anfassen</li> <li>- Kurze und nicht anstrengende Bewegungen, wie das Benutzen einer Tastatur, das Umblättern von Buchseiten oder vergleichbare kleine Bewegungen sind erlaubt</li> <li>- Raumtemperatur konstant halten und keine zu warme oder zu kalte Kleidung tragen</li> <li>- Hände, bei der Aufnahme der thermografischen Bilder, nicht auf die kalte Tischoberfläche ablegen</li> </ul>
Minimierung kardiovaskulärer Einflussfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messen des Blutdrucks, Keine Raucher*innen, keine kardiovaskulären Erkrankungen, Kein Sport und keine koffeinhaltigen Lebensmittel 6 h vor der Messung</li> </ul>
Kein Einfluss durch Tageszeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messungen nur Vormittags durchführen</li> </ul>
Kein Einfluss durch Händigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisieren der Interventionshand</li> </ul>
Vergleich etwaiger Effekte mit einer Kontrollmessung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung parallel an der Gegenseite = Kontrollhand</li> </ul>
Schaffung stabiler/konstanter Ausgangswerte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akklimatisierung im Raum (mind. 20 min), Vorlaufzeit ohne Bewegungen/Interventionen (mind. 5 min)</li> </ul>
Thermische Strahlung nimmt mit Entfernung zum strahlenden Gegenstand ab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufnahme der Bilder aus standardisierter Entfernung (30cm) + entsprechende Geräteeinstellung-Anpassung</li> </ul>
Kein Einfluss durch Farbe des Hintergrunds	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stets ein weißes Blatt Papier als Hintergrund</li> </ul>
Ausreißer sollen Ergebnis nicht verfälschen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einzelbilder von den Fingerkuppen; Berechnung der Fingerkuppentemperatur als Median aus 5 Fingern einer Hand. (Vorteil: weniger Einfluss von Ausreißern)</li> </ul>

In diesem standardisierten Vorgehen wurden infrarotthermografische Messung (siehe Kapitel 3.2.1) von den zehn Fingerkuppen beider Hände der zwölf Proband\*innen durchgeführt. Anschließend wurde eine zufällig bestimmte Hand (rechts oder links) mit einem passenden DSK-Handschuh plus entsprechender Pelotte für 90 min komprimiert. Danach wurden erneut infrarotthermografische Bilder der freiliegenden Fingerkuppen unter Interventions- sowie Kontrollbedingungen aufgenommen. Die exakten Temperaturen der einzelnen Fingerkuppen wurden einzeln, wie auch zusammengefasst als Median aus den fünf Fingern einer Hand betrachtet. Als Vergleichsgruppe dienten die Daten von Studien aus der Literatur zur Senkung der Fingerkuppentemperatur durch das Tragen von OP-Handschuhen in Untergröße (35, 36, 41) (siehe Kapitel 1.1.4.2). Um eine Generalisierbarkeit der Temperatureffekte durch die DSK zu testen, wurden hierzu – im sonst analogen Versuchsaufbau – auch infrarotthermografische Messungen von den zehn Zehenkuppen beider Füße von fünf Proband\*innen durchgeführt.

### 3.3.2.3 Kompressionsdrücke der DSK im Vergleich zu zwei OP-Handschuhen in Untergröße

Um zu untersuchen, ob beide Kompressionsarten einen ähnlichen Kompressionsdruck auf die Hand erzeugen, wurde mittels manometrischer Messungen unter zwei OP-Handschuhen in Untergröße und unter der DSK getestet. Tabelle 3 listet die standardisierten Schritte des Studienprotokolls der manometrischen Messungen auf.

*Tabelle 3) Studienprotokoll und Empfehlungen für die Durchführung manometrischer Messungen unter lokaler Kompression*

Ziele Manometrie	Umsetzungen
Vermeidung von Artefakten durch Abknicken des Luftkissens	- Prüfen, ob Luftkissens während der Messung nicht abgeknickt ist; Messung an den großen Flächen der Hand wie Handinnenfläche, Handrücken, Handgelenk, Handkante und nicht an den einzelnen Fingern
Kein Einfluss durch Händigkeit	- Beide Hände messen

Ebenfalls bei zwölf Proband\*innen wurden die Kompressionsdrücke (siehe Kapitel 3.2.1) an vier standardisierten Lokalisationen der Hand unter den folgenden drei Kompressionsformen ermittelt:

- A) unter zwei OP-Handschuhen in Untergröße
- B) unter der DSK
- C) unter der DSK + NIRS-Optoden

Mit A) wurde die Kompression, wie sie etwa in Studien zur Prävention einer CIPN durchgeführt wurde, nachgestellt (35, 36, 41) (siehe Kapitel 1.1.4.2), B) entsprach der in dieser Arbeit genutzten Kompressionsform und C) sollte einen Eindruck darüber geben, wie stark die Kompressionsdrücke durch die Optoden einer gleichzeitig stattfindenden NIRS-Messung verändert werden. Um zu prüfen, ob die Druckeffekte der DSK auf andere Regionen übertragen werden können, wurden manometrische Messungen der Füße von acht Proband\*innen durchgeführt. Diese Messungen wurden in einem ansonsten analogen Versuchsaufbau an festgelegten Lokalisationen durchgeführt. Die folgende Abbildung 14 zeigt die festgelegten Messlokalisationen an Hand und Fuß.

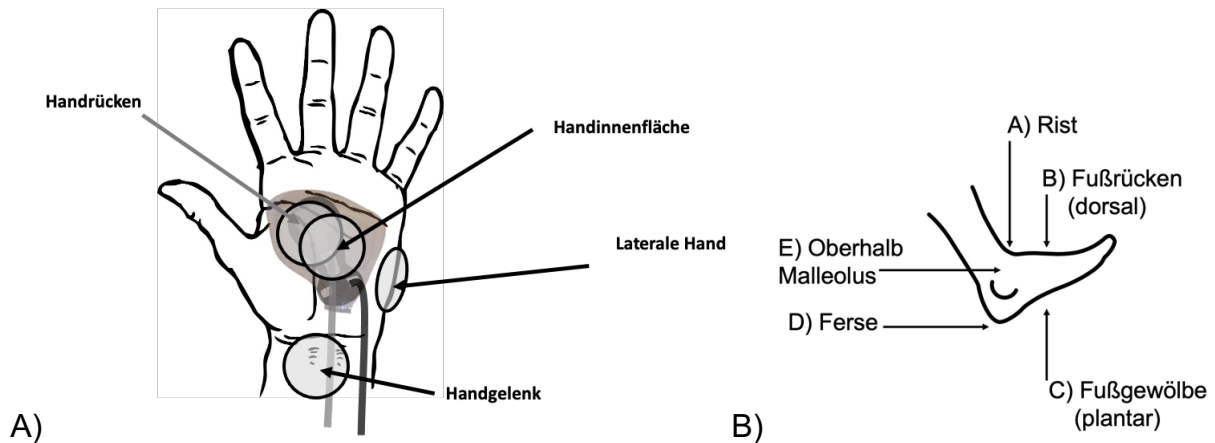


Abbildung 14) Lokalisationen der Druckmessungen an Hand und Fuß

A) An diesen vier Stellen der Hand (Handrücken, Handinnenfläche, laterale Hand, (ventrales) Handgelenk) wurde eine luftkissenbasierte Druckmessung (siehe Kapitel 3.2.1), unter lokaler Kompression, durchgeführt. B) An diesen fünf Stellen des Fußes (Rist, Fußrücken (dorsal), Fußgewölbe (plantar), Ferse, oberhalb Malleolus) wurde eine luftkissenbasierte Druckmessung (siehe Kapitel 3.2.1), unter lokaler Kompression, durchgeführt.

### 3.3.3 Standardisierte Abläufe und Validierungen einer NIRS-Messung

Im Anschluss an die Entwicklung der DSK und deren Vergleich mit OP-Handschuhkompressionen wurden die DSK-basierten Effekte auf die Gewebeoxygenierung und die Konzentrationen von oxygeniertem, desoxygeniertem und totalem Hämoglobin beobachtet. Die dabei eingesetzte Nahinfrarotspektroskopie (siehe Kapitel 1.4.3 und 3.2.1) wurde zunächst standardisiert und validiert. Logische Überlegungen und Literaturrecherchen hatten eine Minimierung von Störfaktoren zum Ziel. Um, ergänzend hierzu, den Versuchsaufbau weiter zu validieren, wurden Untersuchungen zur Lokalisation der NIRS-Ableitung sowie zum Einfluss von Bewegungen und Veränderungen der Handlage während der Messung durchgeführt. Nach den in 3.3.1 beschriebenen allgemeinen Vorbereitungen folgten vor jeder NIRS-Messung spezielle Vorbereitungen und Maßnahmen, unabhängig von der Intervention. Das Studienprotokoll einer NIRS-Messung wurde in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4) Studienprotokoll für die Durchführung nahinfrarotspektroskopischer Messungen unter lokaler Kompression

Minimierung von äußeren Wärmeeinflüssen	- Raumtemp. konstant halten, nicht zu warme/kalte Kleidung tragen, keine warmen/kalten Getränke/Speisen verzehren bzw. Gegenstände anfassen bis 1 h vor bzw. während der Messung
Minimierung kardiovaskulärer Einflussfaktoren	- Messen des Blutdrucks, Keine Raucher*innen, keine kardiovaskulären Erkrankungen, Kein Sport und keine koffeinhaltigen Lebensmittel in den 6 h vor der Messung
Kein Einfluss durch äußeres Licht	- Abdunkeln der Messumgebung durch ein dunkles Handtuch
Kein Einfluss durch Tageszeit	- Messungen nur Vormittags durchführen
Kein Einfluss durch Händigkeit	- Randomisieren der Interventionshand
Vergleich der Effekte mit einer Kontrollmessung	- Messung auch an der Gegenseite = Kontrollhand
Erkennen von kurzfristigen Effekten	- Einstellung der NIRS-Frequenz auf 1 Hz
Ausreichende Tiefe des Strahlengangs	- Ausreichend Abstand zwischen Sensor und Emitter (4cm Abstand = Penetrationstiefe von ca. 2 cm)
Kein Verrutschen der Optoden bei schwitzigen Händen	- Hände reinigen, Gerätespezifische Klebestreifen nutzen, Zusätzlich Pflasterstreifen zur Befestigung nutzen
Einheitliche Positionierung der Optoden	- Genaue anatomische Beschreibung der Position: Platzierung direkt auf die Thenarmuskulatur oder Platzierung der Thenarmuskulatur anliegend in der palmaren Hohlhand
Schaffung ruhiger Ausgangswerte	- Akklimatisierung im Raum (mind. 20 min), Vorlaufzeit ohne Bewegungen/Interventionen einhalten (Generierung stabiler Ausgangswerte)
Verhinderung von Bewegungsartefakten	- Nutzen von Event-Funktionen beim Start und Ende jeder Manipulation/Intervention, diesen Bereich bei der Auswertung nicht berücksichtigen
Erfassen von Post-Kompressionseffekten	- Eine Nachlaufzeit von mind. 10 min einhalten

Vor der ersten Benutzung des NIRS-Geräts wurde dieses nach Herstelleranleitung kalibriert mittels des dafür vorgesehenen Kalibrierungsblocks. NIRS-Emitter und -Sensor wurden mithilfe einer speziellen Gummihalterung, Klebestreifen und medizinischem Pflasterband an der gereinigten Innenfläche beider Hände (genaue Lokalisation siehe Kapitel 3.3.3.2) fixiert und mit einem Handtuch abgedeckt. Die kontinuierliche NIRS-Messung wurde mit einer Messfrequenz von 1 Hz durchgeführt und die Proband\*innen wurden gebeten, ihre Hände - außerhalb des An- und Ausziehens von Kompressionsprodukten - möglichst nicht zu bewegen. Die Daten wurden mindestens 5 min, ohne jegliche Bewegung der Hände oder Interventionen durch den Untersucher, aufgezeichnet. Diese Vorlaufzeit diente der Generierung stabiler Ausgangswerte. Hierauf folgte die Intervention an der einen Hand, die andere Hand diente als Kontrolle (Kontrollbedingungen). Die Zeitpunkte zum Beginn und Ende des Anziehens und Ausziehens der Kompressionsprodukte wurden dokumentiert, sodass das dazwischenliegende Zeitfenster aufgrund von Bewegungsartefakten bei der Analyse der Kurvenverläufe ausgeschlossen werden konnte. Anschließend wurden die Proband\*innen gebeten, während der entsprechenden Intervention in ruhiger, angenehmer Position zu sitzen. Währenddessen wurden die nahinfrarotspektroskopischen Daten aufgezeichnet. Nach Ablauf dieser Zeit wurde das Kompressionsprodukt wieder ausgezogen. Nach jeder Kompression folgte eine weitere

zehnminütige Messphase ohne Kompression, um Postkompressionseffekte aufzuzeichnen. Die folgende Abbildung 15 zeigt ein Schema und ein Foto von der Messeinheit der NIRS-Messung, beispielhaft in der Handinnenfläche als Messlokalisierung.

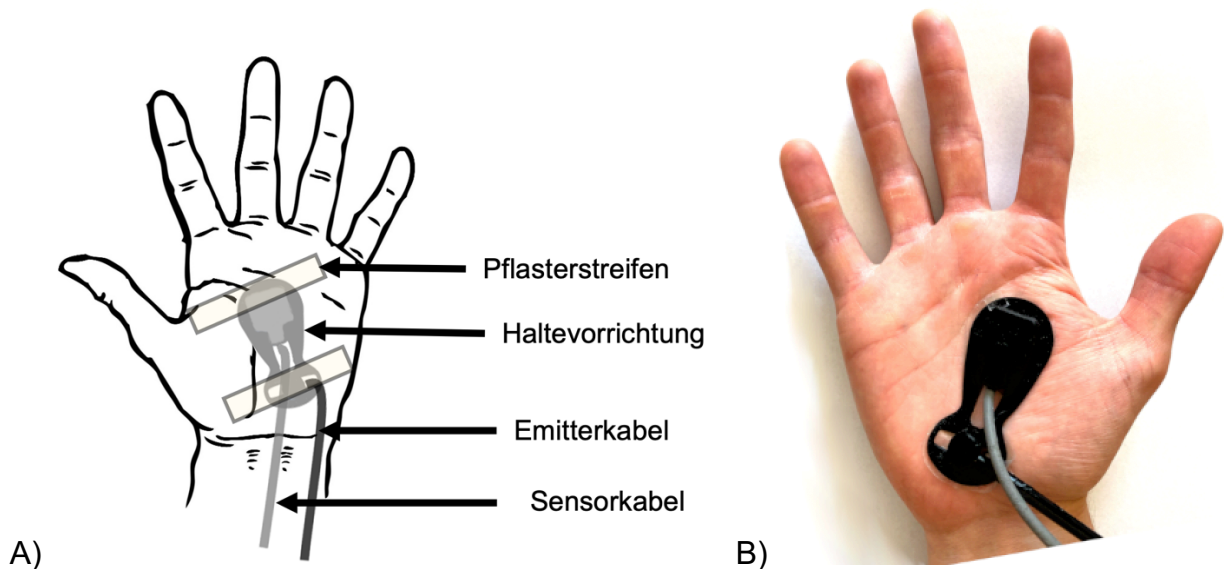


Abbildung 15) Messeinheit einer nahinfrarotspektroskopischen Messung  
A) Schematische Darstellung der Messeinheit und B) Foto von der Messeinheit

### 3.3.3.1 Provokationsmanöver zur Beeinflussung des NIRS-Signals

Um mit NIRS abgeleitete Effekte einer DSK auf das lokale Handgewebe besser einordnen zu können, wurden zunächst einige Manöver durchgeführt, die eine Änderung der Hämoglobinkonzentrationen und Gewebeoxygenierung provozieren sollten. Da die Effekte dieser Provokationsmanöver auf die Hämoglobinkonzentrationen und Oxygenierung der Hand bekannt waren, konnte hierüber eine Validierung einer NIRS-Messung an der Hand durchgeführt werden, wie nachfolgend beschrieben. Die folgende Abbildung 16 zeigt die Abfolge der jeweils fünfminütigen Ruhe- und Provokationsphasen, die bei einer geringen Anzahl an Proband\*innen ( $n=3$ ), in Kombination mit einer NIRS-Messung in der Hand durchgeführt wurden.

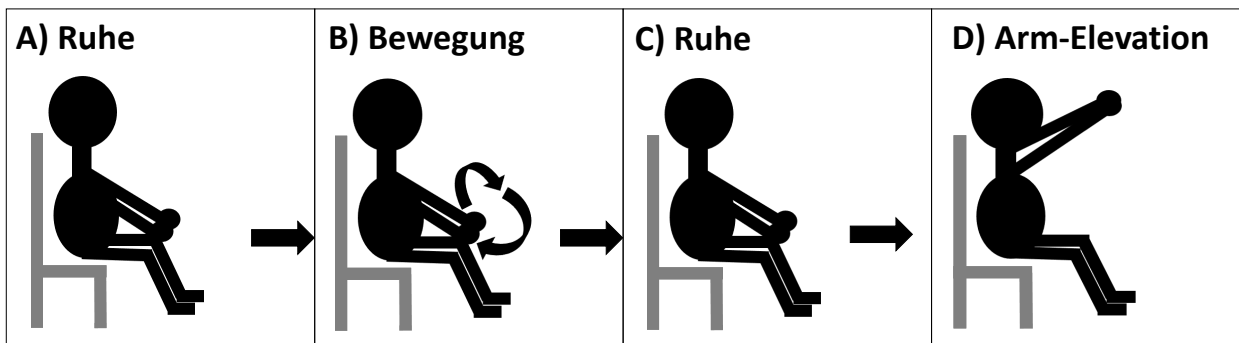


Abbildung 16) Abfolge von Provokationsmanövern während einer NIRS-Messung in der Hand  
 A) fünfminütige Ruhephase beider Hände, gefolgt von B) fünfminütige Bewegungen aller Finger beider Hände, gefolgt von C) fünfminütige Ruhephase beider Hände, gefolgt von D) fünfminütiger Arm-Elevation (=maximale Anteversion beider Arme)

Um ruhige Ausgangswerte zu generieren und Einblicke in die Frequenz von Standardoszillationen zu gewinnen, wurden beide Hände zunächst 5 min ruhig auf dem Schoß gehalten (Abbildung 16 A). Anschließend wurde die Sensibilität einer NIRS-Messung für die Konzentrationszunahme des totalen Hämoglobins und die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte getestet, indem die Proband\*innen 5 min lang Bewegungen der Hände entsprechend aller möglichen Freiheitsgraden der Digits 1 bis 5 ausübten (Flexion, Extension, Abduktion, Adduktion, Opposition (D.1), Abbildung 16 B), um sie dann wieder für 5 min in Ruhe auf dem Schoß zu belassen (Abbildung 16 C). Nach dieser weiteren Ruhephase wurden die Arme für 5 min maximal eleviert, um den Einfluss der Lage der Hand bezogen zum Herzen auf die NIRS-Messung zu testen (Abbildung 16 D). Die Dauer der Ruhe- und Provokationsphasen von jeweils 5 min war angelehnt an Vaskuläre Okklusionstests, die ebenfalls mit einer Dauer von etwa 3 bis 5 min durchgeführt werden (siehe Kapitel 1.2.4).

### 3.3.3.2 Validierung der NIRS-Messlokalisation in der Hand

Der gut durchblutete Thenar stellt eine gängige Messlokalisation für eine nahinfrarotspektroskopische Handmessung dar. (53, 58, 75) Explorative NIRS-Messungen unter DSK zeigten jedoch, dass es beim An- und Ausziehen der Kompressionshandschuhe durch unvermeidbare Oppositionsbewegungen des Daumens zu großen Manipulationen an der Messvorrichtung mit entsprechenden Messartefakten kam (auf diese Darstellung wurde verzichtet). Darüber hinaus bewirkte die Position der Optoden auf dem konkaven Thenar unter dem Handschuh eine zusätzliche artifizielle Druckerhöhung, die vermieden werden sollte. Aus diesem Grund und aufgrund ihres hohen Stellenwertes in der Blutversorgung der Hand (siehe Kapitel 1.3) wurde die Handinnenfläche als alternative NIRS-Messlokalisation mit dem Thenar verglichen. Weil vaskuläre Okklusionstests, kurz VOT, oft genutzte und in Durchführung und Auswertung standardisierte Untersuchungen darstellen (siehe Einleitung, Kapitel 1.2.4), wurde



anhand solcher VOT ein Vergleich zwischen den genannten Messlokalisationen aufgestellt. Vier Proband\*innen erhielten dazu zunächst einen VOT mit NIRS-Ableitung über dem Thenar und in einer weiteren Messung einen VOT mit NIRS-Ableitung über der Handinnenfläche, jeweils in der linken und in der rechten Hand. Sie wurden standardisiert entsprechend anderer Arbeiten durchgeführt und ausgewertet (50-57). Die genauen Lokalisationen können der folgenden Abbildung 17 entnommen werden.

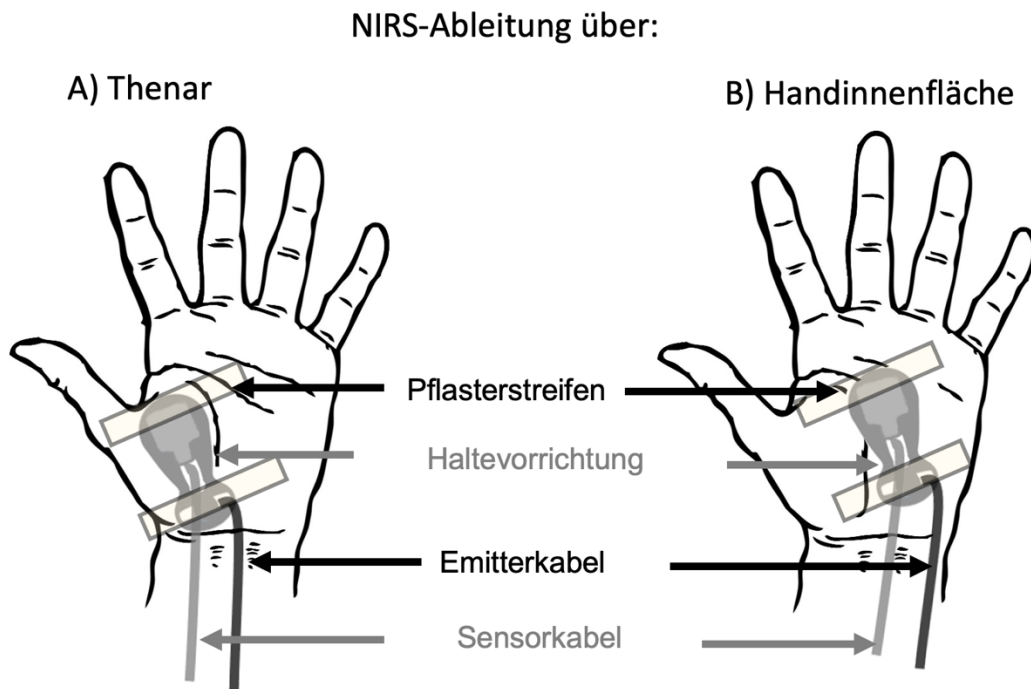


Abbildung 17) Zwei mögliche palmare Lokalisationen der NIRS-Optoden.  
 A) Der Thenar als NIRS-Messlokalisation, B) die Handinnenfläche (dem Thenar anliegend) als NIRS-Messlokalisation

Weil ein VOT eine arterielle Okklusion während einer NIRS-Messung darstellt, folgten die Vorbereitungen und Abläufe der VOT nach dem standardisierten Schema einer NIRS-Messung (siehe Kapitel 3.3.1 und 3.3.3). Nach Durchführung aller standardisierten Vorbereitungen und Verstreichen der festgelegten Vorlaufzeit, folgte die vierminütige vaskuläre Okklusion. Dazu wurde jedem Probanden und jeder Probandin eine Blutdruckmanschette an den distalen Unterarm angelegt und entsprechend des vorher gemessenen, individuellen, systolischen Blutdruckwerts auf suprasystolische Werte (Systole + 50 mmHg) (vgl. (53)) aufgepumpt. Für eine Dauer von 4 min wurde der Kompressionsdruck dabei konstant gehalten. Nach Ablauf der 4 min wurde die Blutdruckmanschette komplett entlüftet (Dauer: etwa 1 Sek.) und es folgte eine zehnminütige Nachbeobachtungszeit, in der die postokklusive reaktive Hyperämie (PORH) aufgezeichnet wurde. Um die in Abbildung 17 dargestellten Messlokalisationen miteinander zu vergleichen, wurden die VOT zunächst mit NIRS-Ableitungen über beiden Handinnenflächen und nach 20-minütiger Pause bei denselben vier Proband\*innen über beiden Thenaren wiederholt.

Angelehnt an andere Arbeiten mit Durchführung von VOT zur Quantifizierung mikrovaskulärer Reaktionsfähigkeiten (51, 53, 54) wurde die nahinfrarotspektroskopisch generierte Gewebesauerstoffsättigung (TOI = Basisvariable der NIRS) herangezogen, um die folgenden Variablen abzuleiten und hierüber einen Vergleich beider Messlokalisationen zu ermöglichen: Ausgangswerte, Entsättigungsraten, Minima, Reperfusionenraten, Flächen unter der Kurve und Maxima. Wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben, unterscheidet sich die Definition dieser Variablen. Nach Durchsicht und Analyse unterschiedlicher Arbeiten, wurden in dieser Arbeit die folgenden Definitionen gewählt, wie in Tabelle 5 dargestellt. Zur grafischen Darstellung dieser Variablen siehe Abbildung 4.

*Tabelle 5) Berechnete Basisvariablen zur Auswertung der vaskulären Okklusionstests  
Zur VOT-Auswertung wurden die Variablen 1) - 6) herangezogen, deren Definitionen auf die genannten Referenzen zurückgehen.*

<b>Variable</b>	<b>Definition</b>	<b>Referenzen</b>
1) Ausgangswerte	Median aus den sekundlich erhobenen TOI-Messwerten 120 Sek vor Start der arteriellen Okklusion.	87, 88, 112, 113
2) Entsättigungsrate	Abfall der O <sub>2</sub> -Sättigung während der arteriellen Okklusion pro Zeiteinheit: (Ausgangswert – Minimum) / Zeit. Angabe %/Sek	89, 98, 99, 106, 108
3) Minimum	Niedrigster Wert der O <sub>2</sub> -Sättigung während der arteriellen Okklusion (Median der letzten 5 Sek. während der Okklusion)	87, 89, 106
4) Reperfusionenrate	Anstieg der O <sub>2</sub> -Sättigung in den ersten 10 Sek. nach Beendigung der arteriellen Okklusion. Angabe in %/Sek. Ausgangswert stellt das Minimum während der arteriellen Okklusion dar.	87, 88, 98, 99, 112, 113
5) Fläche unter der Kurve	Fläche zwischen der postokklusiven O <sub>2</sub> -Sättigungs-Kurve, einer Waagerechten auf Höhe der Ausgangswerte und einer Senkrechten nach 2 min postokklusiv .	88, 89, 112, 113
6) Maximum	Höchster Wert der O <sub>2</sub> -Sättigung nach Beendigung der arteriellen Okklusion (im Rahmen der PORH). Median aus dem höchsten Messwert und den Messwerten +/- 2 Sek. um den höchsten Messwert.	89, 98, 99

### **3.3.4 Messung von Gewebeoxygenierung und Hämoglobinkonzentrationen unter DSK**

Nachdem die Standardisierungs- und Validierungsschritte für eine nahinfrarotspektroskopische Messung der Hand unter lokaler DSK durchgeführt wurden, folgten die eigentlichen Untersuchungen der DSK-bedingten Veränderungen im Gewebe. Zwölf gesunde Proband\*innen (siehe Einschlusskriterien Kapitel 3.1) erhielten eine 60-minütige DSK mittels passender Stoff-Kompressionshandschuhe und palmarer Pelotten, im Sinne einer DSK (siehe Kapitel 3.2.2). Gleichzeitig wurde eine NIRS-Messung in den Handinnenflächen (siehe Abbildung 17 B) abgeleitet. Die Dauer dieser ersten NIRS-Ableitung unter DSK war angelehnt an die Dauer einer Taxanverabreichung, die 30 min bis mehrere Stunden umfasst (siehe Bfarm Information (112)).

Um die Reproduzierbarkeit etwaiger Effekte zu testen, wurde diese Untersuchung an einem zweiten Tag (Mindestabstand zu erster Messung von 24 h) bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen wiederholt (Test-Retest).

Um darüber hinaus Informationen über den Einfluss unterschiedlicher Längen der Kompressionsdauer zu erhalten, wurde zusätzlich bei denselben Proband\*innen eine 5- und eine 90-minütige DSK unter nahinfrarotspektroskopischer Ableitung durchgeführt. Die fünfminütige Kompression sollte dabei Hinweise auf die Effekte während und nach einer sehr kurzen DSK geben, während die 90-minütige DSK an die Kompressionsdauer in anderen Studien mit OP-Handschuhen angelehnt war (siehe Kapitel 1.1.4.2). Um die Effekte der lokalen DSK mit denen einer venösen Rückstauung zu vergleichen, wurde analog zu der fünfminütigen DSK eine fünfminütige venöse Okklusion des Handgelenks durchgeführt. Es lagen mindestens 24 Stunden zwischen den einzelnen Untersuchungen. Alle diese Versuche wurden gänzlich entsprechend des in 3.3.1 und 3.3.3 beschriebenen Studienprotokolls durchgeführt.

#### Effekte einer fünf-, 60 und 90-minütigen DSK und Reproduzierbarkeit

Nach fünfminütiger Vorlaufzeit erfolgte eine 60-minütige Kompression der Hand mittels eines Kompressionshandschuhs + einer Pelotte, im Sinne einer DSK, gefolgt von einer zehnminütigen Nachbeobachtungszeit. Die andere Hand diente als Kontrolle (keine Interventionen). Während dieses Experiments wurde den Proband\*innen ermöglicht Umwelt-Dokumentarfilme, Online-Vorlesungen oder Podcasts anzusehen bzw. zu hören. Diese Untersuchung wurde an einem zweiten Messtag (Abstand zu 1. Messung: mindestens 24 h) bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen wiederholt, um die Reproduzierbarkeit etwaiger Effekte zu testen.

In analogem Ablauf hierzu erhielten die Proband\*innen auch einmalig eine fünfminütige und eine 90-minütige DSK der zufällig gewählten Hand. Nach der 90-minütigen DSK wurden alle Proband\*innen gebeten, das Tragegefühl des Handschuhs auf einer Skala von 0 – 10 (0= sehr angenehm, 5=neutral, 10=nicht auszuhalten) zu quantifizieren (siehe Kapitel 3.3.6).

#### Effekte der DSK auf den venösen Abfluss

Um die DSK-Effekte auf die lokale Durchblutung von einer venösen Rückstauung abzugrenzen, wurde eine venöse Kompression mittels einer Blutdruckmanschette am Handgelenk bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen durchgeführt. Nach fünfminütiger Vorlaufzeit, unter kontinuierlicher NIRS-Aufzeichnung in der Handinnenfläche, wurde die Manschette manuell auf subdiastolische Druckwerte von etwa 30 mmHg aufgepumpt (vergleichbar mit den lokalen Kompressionsdrücken der DSK und einer klassischen Venenverschlussplethysmographie (ca. 30 bis 80 mmHg (113, 114)) und für etwa 5 min konstant gehalten. Nach der fünfminütigen

Kompression wurde die Blutdruckmanschette entlüftet (Dauer: 1 Sek.). Es folgte eine zehnminütige Nachbeobachtungszeit unter NIRS-Aufzeichnung.

### **3.3.5 Bestimmung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit und Korrelation mit den Effekten der DSK auf die lokale Gewebeoxygenierung**

Um die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit und hiermit die individuelle Endothelfunktion eines Menschen zu quantifizieren, wurden vaskuläre Okklusionstests herangezogen. Der detaillierte Ablauf und die Auswertung eines VOT werden in Kapitel 1.2.4 und 3.3.3.2 beschrieben. In Kapitel 3.3.3.2 wurde dieses NIRS-basierte Verfahren genutzt, um zwei Messlokalisationen miteinander zu vergleichen. In dieser Messreihe war das Ziel, zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen den Effekten der DSK und den individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeiten der Proband\*innen gab. Aufgrund der für diese Studie genutzten Ausschlusskriterien, wurde darüber hinaus davon ausgegangen, dass sich die Endothelfunktionen aller eingeschlossenen Proband\*innen in einem Bereich befanden, der als Referenzbereich für endothelgesunde, junge Proband\*innen gewertet werden konnte. Die hierdurch generierten Referenzwerte sollten als Vergleichsgruppe für Folgearbeiten dienen, in der Patient\*innen untersucht werden, die eine Kompressionstherapie erhalten. Analog zu allen anderen NIRS-basierten Untersuchungen dieser Arbeit wurden auch hier die standardisierten, in Kapitel 3.3.1 und 3.3.3 beschriebenen Vorbereitungen und Abläufe eingehalten vor der vaskulären Okklusion eingehalten.

Hierzu wurde jedem/jeder der zwölf Proband\*innen eine Blutdruckmanschette an den distalen Unterarm, proximal vor der Hand angelegt und entsprechend dem vorher gemessenen, individuellen, systolischen Blutdruckwert, auf suprasystolische Werte (Systole + 50 mmHg) (vgl. (53)) aufgepumpt. Für eine Dauer von 4 min wurde der Kompressionsdruck dabei konstant gehalten. Nach Ablauf der 4 min wurde die Blutdruckmanschette komplett entlüftet (Dauer: etwa 1 Sek.) und es folgte eine zehnminütige Nachbeobachtungszeit, in der die postokklusive reaktive Hyperämie (PORH) aufgezeichnet wurde. Die andere Hand diente als Kontrolle (keine Interventionen) und es wurde eine beidseitig-simultane NIRS-Ableitung in den Handinnenflächen, dem Thenar anliegend, durchgeführt (siehe Abbildung 17 B). Der detaillierte Ablauf und die Auswertung dieser VOT sind in Kapitel 3.3.3.2 (insbesondere Tabelle 5) beschrieben.

### **3.3.6 Subjektive Beurteilung von Kompressionsprodukten: Sicherheit der DSK**

Die in dieser Arbeit entwickelte und zu evaluierende DSK (siehe Kapitel 3.3.2.1) sollte eine alltagstaugliche Alternative zu OP-Handschuhkompressionen darstellen und gleichmäßigere Kompressionsdrücke, insbesondere in der Handinnenfläche erzeugen. Der Zielgruppe sollte hiermit eine komfortable Umsetzung einer lokalen Kompressionstherapie geboten werden. Um das subjektive Wohlbefinden während der OP-Handschuhkompression und der DSK miteinander vergleichen zu können und ggf. auftretende unerwünschte Nebeneffekte zu erfassen, wurden bei zwölf Proband\*innen simultan beide Hände für 20 min komprimiert. Zur Erfassung des subjektiv wahrgenommenen Wohlbefindens während des Tragens wurden Sensibilitätsverlust, Bewegungseinschränkung, Schwitzen, Druck und Schmerz mittels der Visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Darüber hinaus wurden Aktivitäten während des Tragens erfasst. Entsprechend der Auswertung der VAS (siehe Kapitel 1.4.4) wurden die exakten Stellen der (5 cm-)Linien in ein numerisches Ergebnis zwischen 0 und 10 umgewandelt, wobei 0 einer maximal positiven Beurteilung und 10 einer maximal negativen Beurteilung entsprach. Der Fragebogen ist im Anhang dargestellt (siehe Abbildung 40).

Sofern im Rahmen dieser orientierenden 20-minütigen Kompressionen keine unerwünschten Nebenwirkungen jeglicher Art auftraten, wurde im Anschluss das subjektive Wohlbefinden während längerer Kompressionen untersucht. Hierzu wurden zwölf Proband\*innen gebeten, nach 90-minütiger DSK und OP-Handschuhkompression den Tragekomfort zu bewerten. Analog zu der oben beschriebenen Darstellung wurden auch hier die Ergebnisse mittels VAS bewertet. Eine 90-minütige OP-Handschuhkompression war bereits in anderen Studien als äußerst nebenwirkungsarm identifiziert worden (siehe Kapitel 1.1.4.2).

## **3.4 Auswertung der NIRS-Versuchsreihen**

In diesem Kapitel wird die Erfassung, Verarbeitung und die analoge wie auch computerbasierte Auswertung aller nahinfrarotspektroskopisch generierten Daten erläutert.

### **3.4.1 Erfassung und Verarbeitung der Rohdaten**

Während aller nahinfrarotspektroskopischen Messungen zeichnete das Computerprogramm NIRO-200 mit einer Frequenz von 1 Hz die Werte für die vier NIRS-Basisvariablen parallel von zwei Kanälen/Händen auf und speicherte sie in einer Textdatei (txt.-Datei). Die vier NIRS-Basisvariablen waren das oxygenierte Hämoglobin ( $O_2Hb$ ), das desoxygenierte Hämoglobin (HHb), das totale Hämoglobin (THb) sowie die Gewebesauerstoffsättigung (engl.: Tissue Oxygenation Index, kurz: TOI). Zusätzlich zu den Messwerten wurden mithilfe einer „EVENT-

Funktion“ beliebig Start- und Endzeitpunkte von externen Manipulationen (z.B. Beginn Handschuh anziehen oder Ende Handschuh anziehen) markiert.

Die Rohdaten wurden revisionssicher auf den Studienrechner übertragen, in eine Exceldatei importiert und nach Kanal 1 und 2 getrennt dokumentiert. Im Anschluss wurden daraus Folgevariablen errechnet. All diese berechneten Folgevariablen wurden in eine SPSS-Datenbank übertragen. Alle Rohdaten wurden in Graphen überführt und somit Plausibilitätskontrollen und qualitative Kurvenanalysen ermöglicht. Die folgende Abbildung 18 zeigt beispielhaft eine solche Kurve.

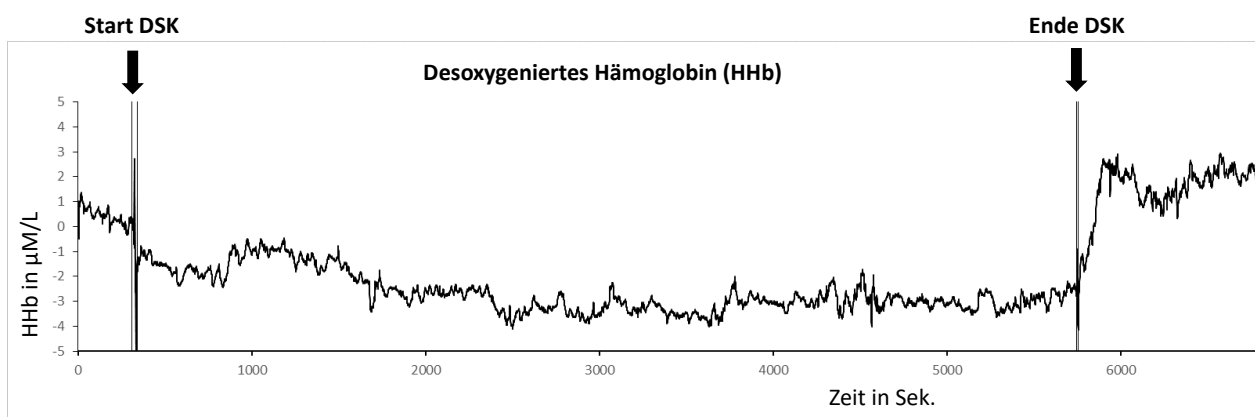


Abbildung 18) Beispielhafte Kurve aus den Rohdaten für die Basisvariable „desoxygeniertes Hämoglobin“. Darstellung einer NIRS-Messung unter 90 min DSK mit 5 min Vorlaufzeit und 10 min Nachbeobachtungszeit. Die vertikalen Striche markieren von links nach rechts folgende Manipulationen: Beginn Handschuh anziehen, Ende Handschuh anziehen, Beginn Handschuh ausziehen, Ende Handschuh ausziehen. X-Achse: Zeit in Sek., Y-Achse: Veränderungen des desoxygenierten Hämoglobins in µmol/L.

### 3.4.2 Explorativ-qualitative Analysen

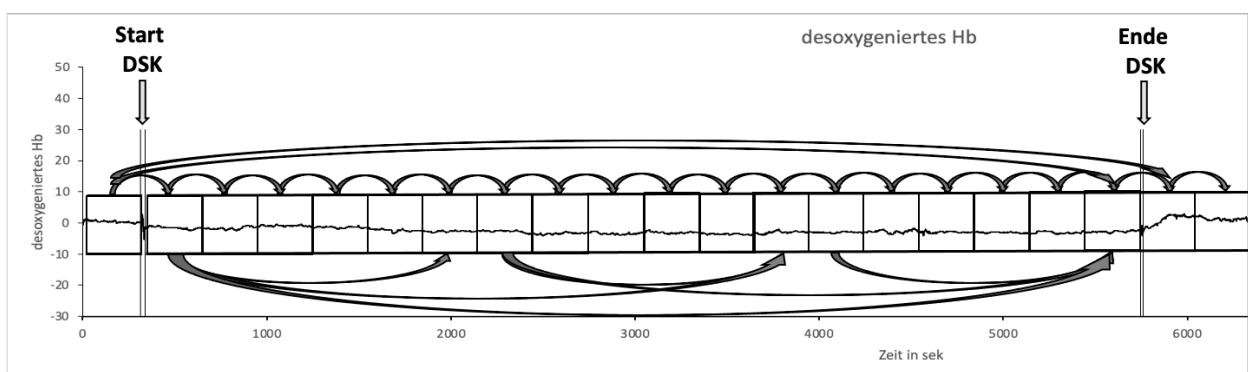
Ziel dieser vorgeschalteten qualitativen Analysen war es, herauszufinden, welche Art von Effekten in welchem Zeitfenster vorkommen und wie stark die NIRS-abgeleiteten Effekte einer DSK überhaupt sind. Darüber hinaus wurde analysiert, zu welchen Zeiten diese Effekte typischerweise auftreten und welche Formen der statistischen Auswertung in Frage kommen. Des weiteren war anhand dieser Analyse eine Plausibilitätskontrolle aller generierten Kurven möglich. Eine genaue quantitative Analyse der Effekte, inklusive der entsprechenden Interpretationen erfolgte erst im Anschluss. Die von dem NIRS-Gerät generierten Rohdaten (sekündliche Messwerte für O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb, TOI) wurden in die Exceltabelle importiert und hier bildlich in vier Graphen überführt (siehe Kapitel 3.4.1). Es wurden die Kurven der vier Basisvariablen aller 60-minütigen, fünfminütigen und 90-minütigen Messungen, jeweils für die Hände unter Kompressions- und Kontrollbedingungen ausgedruckt und von zwei

Auswerter\*innen unabhängig voneinander analysiert. Das Ziel in diesem standardisierten Vorgehen war es, Reaktionen (=Veränderungen der Kurven) auf dem DIN A 4 Ausdruck zu erkennen, deren Amplituden über die Grundschwankungen des Kurvenverlaufs hinausgingen. Als „Grundschwankungen“ wurden sichtbar wiederkehrende Schwankungen der Amplitude innerhalb zweier horizontaler Linien in Ruhe definiert. Die verblindeten Auswerter\*innen markierten Änderungen innerhalb der Kurven. Um zu erkennen, wann ein gehäuftes Auftreten von Reaktionen vorlag und um die Ergebnisse beider Auswerter\*innen miteinander vergleichen zu können, wurden sowohl die möglichen Zeitpunkte des Auftretens als auch die Art der möglichen Reaktionen definiert. Alle Kurven wurden dazu in fünfminütige Zeitfenster unterteilt und die Kurvenniveaus benachbarter und festgelegter weiterer Zeitfenster miteinander verglichen. Eine über die Grundschwankungen hinausgehende Veränderung der Amplitude von einem Zeitfenster zum nächsten Zeitfenster wurde als Reaktion bezeichnet.

Es wurden 3 unterschiedliche Reaktionsmuster definiert:

1. Folgte auf eine solche Reaktion keine Gegenreaktion im gleichen Ausmaß, so wurden sie als monophasische Reaktion definiert.
2. Um auch kürzere Reaktionen zu erkennen, die bei dem reinen Vergleich zweier fünfminütiger Zeitfenster nicht auffallen würden, hatten die Auswerter\*innen zudem die Möglichkeit, biphasische Reaktionen zu markieren: Wenn bei einem Kurvenverlauf von Messwerten noch innerhalb der vergleichenden Zeitfenster nach einer (über die Grundschwankungen hinausgehende) Reaktion eine etwa gleichstark ausgeprägte Gegenreaktion erfolgte, dann wurde diese als eine biphasische Reaktion bezeichnet.
3. Wenn sich die Kurvenverläufe nicht von den Grundschwankungen unterschieden, wurden sie als KEINE Reaktionen eingeordnet.

In der folgenden Abbildung 19 wird die Unterteilung einer Kurve in fünfminütige Zeitfenster (anhand von Kästen) und die jeweils angestellten Vergleiche (anhand von Pfeilen) dargestellt.



*Abbildung 19) Einteilung einer Kurve in fünfminütige Zeitfenster und Aufstellung festgelegter Vergleiche. Beispielhaft wird eine die ausgedruckte Kurve der Veränderungen des desoxygenierten Hämoglobins (Hb) vor, während und nach einer 90-minütigen druckadjustierten statischen Kompression dargestellt. Die Kurve wurde in 21 etwa gleichgroße fünfminütige Zeitfenster unterteilt, deren Kurvenniveaus durch zwei Auswerter\*innen entsprechend den Pfeilen verglichen wurden.*

Wie in Abbildung 19 zu sehen, wurde jedes Zeitfenster mit den benachbarten Zeitfenstern verglichen. Die Differenz beider Kurvenniveaus wurde dabei nur als monophasische Reaktion eingestuft, wenn sie sichtbar über den Grundschwankungen der Kurve lag. Zur Erfassung langsamer Effekte wurden zudem Zeitfenster innerhalb der DSK, die eine halbe Stunde auseinander liegen, miteinander verglichen. Um auch nachgeschaltete Effekte zu erkennen, wurden darüber hinaus das Zeitfenster unmittelbar vor Start der DSK mit den Zeitfenstern am Ende und nach der DSK verglichen.

Um darüber hinaus herauszufinden, welche Veränderungen von Kurvenverläufen die unabhängigen Auswerter\*innen als eine monophasische Reaktion erkannt haben und welche Veränderungen zu schwach waren, um als Reaktion erkannt zu werden, wurde im Sinne der Qualitätssicherung der intraindividuellen Beurteilungen zehn konsekutive Kurvenverläufe analysiert, bei denen nur einer der beiden Auswerter\*innen eine (monophasische) Reaktion erkannt hat. Es wurden die Amplituden dieser Reaktionen ( $\text{Median}_{(\text{Zeitfenster}2)} - \text{Median}_{(\text{Zeitfenster}1)}$ ) berechnet und in Bezug zu dem Interquartilsabstand des früheren Zeitfensters gestellt. Die Abbildung 20 soll diese Berechnung veranschaulichen.

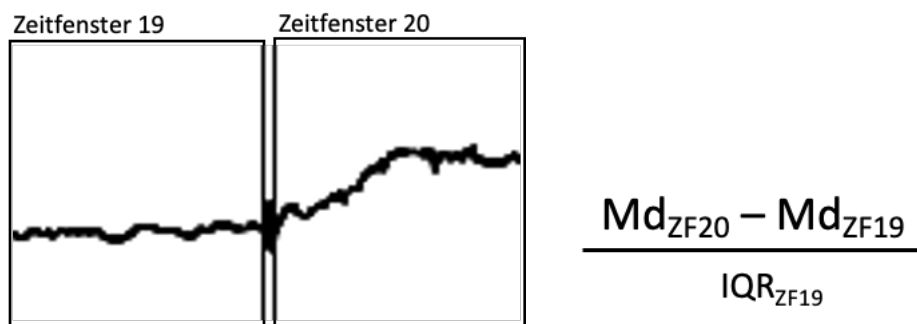


Abbildung 20) Berechnung der Amplitude einer monophasischen Reaktion und Bezug auf den Interquartilsabstand (IQR) des früheren Zeitfensters (ZF).

Die Amplitude von zehn Reaktionen, die von nur einem der beiden Auswerter\*innen als solche erkannt wurden, wurden mittels dieser Berechnung quantifiziert. Md=Median, ZF=Zeitfenster, IQR=Interquartilsabstand

### 3.4.3 Quantitative Analysen

Die sekundlich erfassten Rohwerte für die NIRS-Basisvariablen O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und TOI wurden, wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben, in eine Exceltabelle importiert. Nach einer Plausibilitätskontrolle und initialen explorativ-qualitativen Analysen (siehe Kapitel 3.4.2) wurde festgelegt, dass aufgrund der beobachteten Effekte (siehe Ergebnisse Kapitel 4.3.1) nicht Maxima, Minima oder Entsättigungs-/Reperfusionraten wie bei den VOT gebildet werden sollten, sondern dass das Definieren und Vergleichen von Zeitfenstern sinnvoller war. Auch die exakte



Auswahl der Zeitfenster war angelehnt an die Ergebnisse der qualitativen Analyse. So wurden resultierend hieraus fünf Zeitfenster bei der fünfminütigen Kompression, sechs Zeitfenster bei der 60-minütigen Kompression bzw. sieben Zeitfenster bei der 90-minütigen Kompression definiert (Benennungen der Zeitfenster siehe Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23). Alle diese Zeitfenster umfassten eine Dauer von genau 120 Sekunden, angelehnt an die 60 bis 180 Sekunden, die in anderen Arbeiten als Basis-Zeitfenster zur Generierung von Ausgangswerten bei VOT gewählt wurde (50, 77, 78). Um unmittelbare Einflüsse der Interventionen zu erfassen, lagen diese Zeitfenster jeweils unmittelbar vor und nach Start und Ende der DSK. Um verzögerte Effekte zu erkennen, lagen weitere Zeitfenster in 30-minütigen Abständen während der DSK. Ob eine verzögerte Rückbildung etwaiger Effekte vorliegt, wurde durch ein letztes Zeitfenster 10 min nach der DSK getestet.

Das Zeitfenster unmittelbar vor Start der DSK war obligat, um aus dem Median dieser Messwerte einen Ausgangswert (=Basis) bilden (50, 51, 56) und als Nullwert definieren zu können. Bezogen auf diesen Ausgangswert wurden alle weiteren Veränderungen der Basisvariable als absolute Änderungen dargestellt. Die Abbildung 21 - Abbildung 23 veranschaulichen diese fünf bis sieben Analyse-Zeiträume.

fünfminütige Kompression:

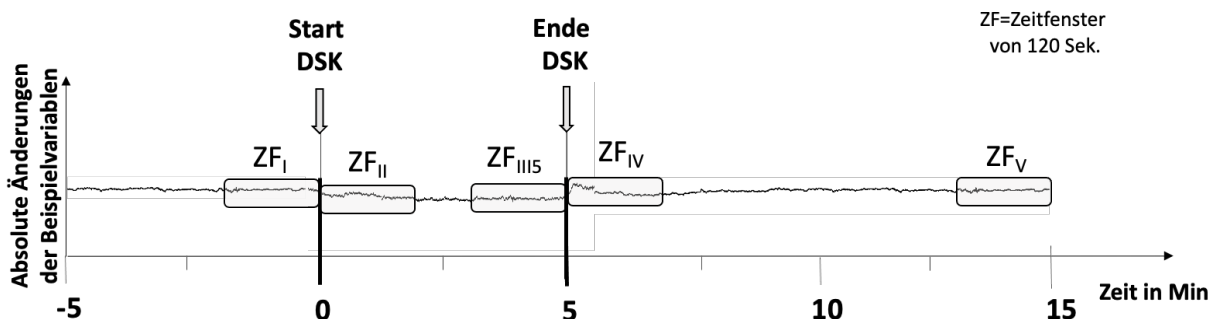


Abbildung 21) Darstellung der fünf analysierten 120 Sek. Zeitfenster während der fünfminütigen Kompression.

ZF<sub>I</sub>: vor Start der Kompression; ZF<sub>II</sub>: nach Start der Kompression; ZF<sub>III</sub>: vor Ende der fünfminütigen Kompression; ZF<sub>IV</sub> nach Ende der Kompression; ZF<sub>V</sub>: 8 bis 10 min nach Ende der Kompression

### 60-minütige Kompression:

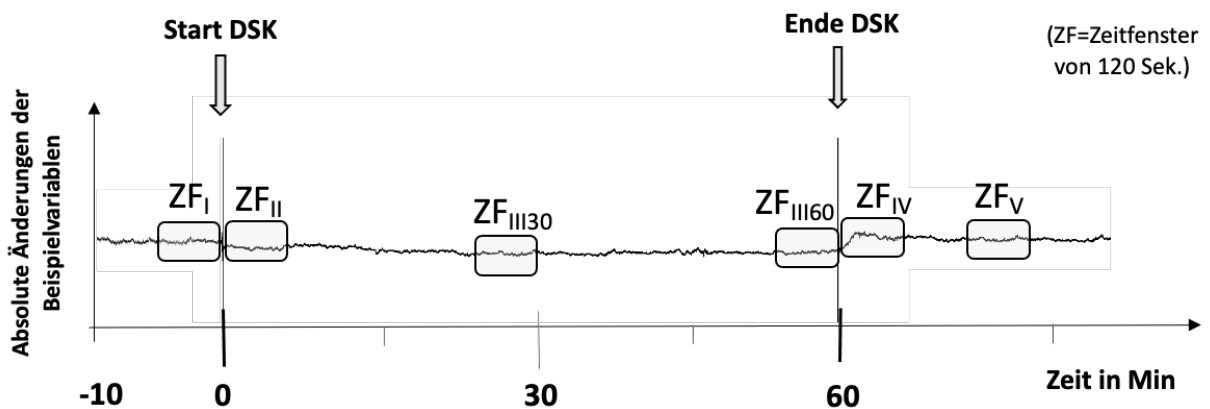


Abbildung 22) Darstellung der sechs analysierten 120 Sek. Zeitfenster während der 60-minütigen Kompression

ZF<sub>I</sub>: vor Start der Kompression; ZF<sub>II</sub>: nach Start der Kompression; ZF<sub>III30</sub>: 28 bis 30 min nach Start der Kompression; ZF<sub>III60</sub>: vor Ende der 60-minütigen Kompression; ZF<sub>IV</sub>: nach Ende der Kompression; ZF<sub>V</sub>: 8 bis 10 min nach Ende der Kompression

### 90-minütige Kompression:

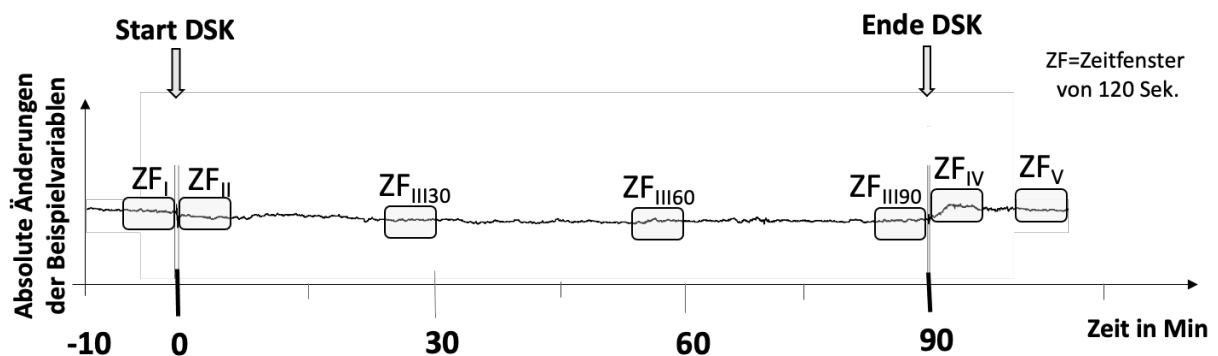


Abbildung 23) Darstellung der sieben analysierten 120 Sek. Zeitfenster (ZF) während der 90-minütigen Kompression.

ZF<sub>I</sub>: unmittelbar vor Start der Kompression; ZF<sub>II</sub>: unmittelbar nach Start der Kompression; ZF<sub>III30</sub>: 28 bis 30 min nach Start der Kompression; ZF<sub>III60</sub>: 58 bis 60 min nach Start der Kompression; ZF<sub>III90</sub>: 88 bis 90 min nach Start der Kompression; ZF<sub>IV</sub>: unmittelbar nach Ende der Kompression; ZF<sub>V</sub>: 8 bis 10 min nach Ende der Kompression

Für jedes dieser exakt 120 Sekunden umfassenden Zeitfenster wurden in Excel, aus den Rohwerten der Basisvariablen, die folgenden Variablen berechnet:

- Median (absolut + genullt<sup>\*</sup>)
- Interquartilsabstand

<sup>\*</sup>genullt = relative Änderung zum Ausgangswert (=Median des Zeitfensters I)

Diese für jedes Zeitfenster, für jede Basisvariable und für jede Hand eines jeden Probanden/einer jeden Probandin errechneten Variablen wurden anschließend in eine SPSS-Datenbank übertragen und statistisch ausgewertet. Der Fokus dieser Analyse lag dabei auf dem Vergleich von identischen Zeitfenstern unter Interventions- und Kontrollbedingungen und auf dem longitudinalen Vergleich der Zeitfenster innerhalb der Veränderungen unter der Interventions-/Kontrollbedingungen.

Das Protokoll über alle Schritte in der Datenverarbeitung und -auswertung der NIRS-Untersuchungen ist in Tabelle 6 aufgelistet.

*Tabelle 6) Studienprotokoll über alle Schritte in der Verarbeitung und Auswertung nahinfrarotspektroskopischer Messungen unter lokaler Kompression*

<b>Ziele in der Auswertung der Nahinfrarotspektroskopie</b>	<b>Umsetzungen</b>
Schutz der NIRS-Rohdaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Speicherung der (txt.) Rohdatei unter eindeutig zuzuordnendem Namen</li> <li>- Diese Rohdatei niemals verändern</li> <li>- Manuelle Änderungen nur in Kopie der Rohdatei und mit Dokumentation</li> </ul>
Plausibilitätskontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Betrachtung/Begutachtung der Kurvendiagramme (jeder Messung, für jede Basisvariable) vor weiterer Analyse</li> </ul>
Die statistische Auswertung sollte	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• für entsprechende Effektstärken geeignet sein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DSK unter lokaler NIRS, aufgrund der - im Gegensatz zu VOTs – schwach ausfallenden Effektstärken, nicht mit Maxima, Minima und Raten auswerten, sondern mittels einer Zeitfensteranalyse – bzw. Zeitfenstervergleichen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• angelehnt an vergangene Arbeiten mit ähnlichen Messungen sein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angelehnt an standardisierte VOTs: 120-Sek.-umfassendes Zeitfenster vor Start der DSK zur Generierung von Basis-Ausgangswerten nutzen</li> <li>- Analog dazu: Alle weiteren Zeitfenster ebenfalls 120 Sek. lang</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Vergleich zur Kontrollhand und zwischen den Proband*innen ermöglichen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Veränderungen als absolute Änderung zu den <u>genullten</u> Ausgangswerten angeben</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen über den unmittelbaren und verzögerten Effekt der DSK sowie dessen Reversibilität erhalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitfenster vor + nach Start und Ende der DSK analysieren/vergleichen</li> <li>- weitere Zeitfenster vor jeder vollendeten halben Stunde DSK bilden</li> <li>- Ein Weiteres Zeitfenster 8-10 min nach Beendigung der DSK</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht durch Ausreißer verfälscht werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediane der Zeitfenster berechnen und vergleichen</li> </ul>

### **3.4.4 Deskriptive Analyse der Zeitfenster nach Start und Ende der DSK**

Weil die Zeiten bis zum Auftreten etwaiger Effekte nach dem Start und dem Ende einer DSK Hinweise auf die Art der physiologischen Gewebebeeinflussungen geben konnten, wurde für die Zeitfenster unmittelbar nach Start und unmittelbar nach Ende der DSK zusätzlich noch eine genauere Analyse vorgenommen. Die 120 Sek. vor und die 120 Sek. nach Start einer DSK und die 120 Sek. vor und die 120 Sek. nach Ende einer DSK wurden jeweils in insgesamt 84

fünfssekündige „Mini-Zeitfenster“ unterteilt, deren Mediane (als absolute Änderung zum Median der 120 Sek. vor Start/Ende) graphisch dargestellt wurden. In der Abbildung 24 ist exemplarisch ein solcher geglätteter Kurvenverlauf der 120 Sek. vor und der 120 Sek. nach Ende der DSK durch Verbindung dieser 84 fünfsekündigen „Mini-Zeitfenster“ dargestellt.

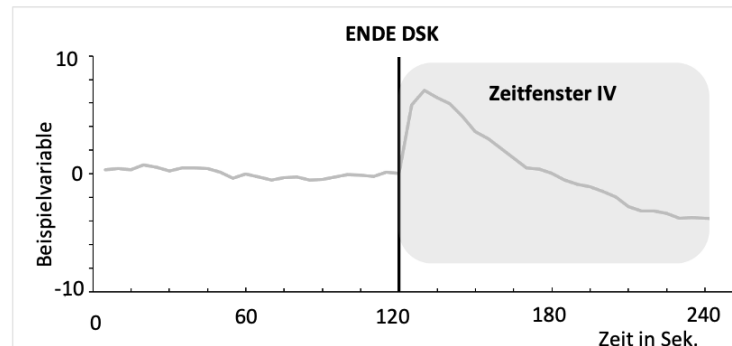


Abbildung 24) Kurvenanalyse am Ende einer DSK  
 Hier dargestellt, exemplarisch, der Verlauf des geglätteten TOI 120 Sek. vor und 120 Sek. nach Ende der DSK (=druckadjustierte statische Kompression). Angabe als absolute Änderung von dem Median der 120 Sek. vor Ende der DSK. In Grau dargestellt: Zeitfenster IV (=120 Sek. nach Ende der DSK). Die senkrechte schwarze Linie markiert das Ende der DSK

### 3.5 Statistik

Aufgrund der kleinen Studienpopulation wurden alle Daten stets mit nichtparametrischen Tests analysiert und als Median [Interquartilsabstand] dargestellt. Variablen zwischen zwei gepaarten Stichproben wurden anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert. Bei mehr als zwei gepaarten Stichproben wurde mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman für verbundene Stichproben analysiert.

Der bivariate Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient wurde für ordinalskalierte Parameter berechnet. Eine Testung auf Korrelation erfolgte zwischen den Parametern der Effekte einer DSK auf die Gewebeoxygenierung und den Parametern der vaskulären Okklusionstests, als Beschreibung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit derselben Proband\*innen.

Die Intersession-Reliabilität einer Messwiederholung wurde mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, Grenzen der Übereinstimmung nach Landis und Koch 1977 (115)) (+ 95 %-iges Konfidenzintervall), des Cronbachs Alpha sowie der Test-Retest-Variabilität berechnet ( $TRV (\%) = (x_i - y_i / 1/2(x_i + y_i)) \times 100$ , wobei  $x_i$  das Ergebnis von Test 1 und  $y_i$  das Ergebnis von Test 2 für den Proband  $i$  ist). Zusätzlich wurde mittels eines Wilcoxon-Tests berechnet, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen Test 1 und Test 2 gab. Als Maß für die relative Streuung innerhalb der Messreihen wurde ein Variationskoeffizient

(CV=Standardabweichung/Mittelwert) bzw. als nicht-parametrisches Korrelat ein Quartilsdispersionskoeffizient (QDK=Interquartilsabstand/Median) mit angegeben. Konkret wurden diese Berechnungen für die Messwiederholung der 60-minütigen DSK angewandt.

Sofern mehrere Vergleiche innerhalb einer Population berechnet wurden, wurde das Bonferroni-Holm Verfahren auf jeden p-Wert angewendet. Dabei wurden die Korrekturen nicht auf Grundlage aller möglichen Vergleiche innerhalb einer Analyse getroffen, sondern immer nur auf Basis der festgelegten (longitudinalen) Vergleiche innerhalb einer Intervention und innerhalb der angegebenen Vergleiche von Zeitfenstern unterschiedlicher Messungen.

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Null-Hypothese mit einem Signifikanzniveau von  $P \leq 0,05$  abgelehnt wurde. Für die Auswertung wurde SPSS® in der jeweils aktuellen Version (2020-2023) benutzt.

Nachfolgend wurde die Vollständigkeit aller Daten analysiert. In den letztendlich zu analysierenden Datensatz gingen nur die Daten der Proband\*innen ein, von denen ein vollständiger Datensatz, inklusive aller zu analysierenden Variablen, vorlag. Fehlende oder unklare Werte wurden nicht ersetzt.

## 4 Ergebnisse

In der vorliegenden klinisch-experimentellen, prospektiven, kontrollierten Pilotstudie wurden zwischen dem 06.05.2020 und dem 10.12.2021 Messungen zum Effekt von lokaler, statischer Handkompression an insgesamt 25 gesunden Proband\*innen durchgeführt. Die Geschlechterverteilung, die Mediane [und Interquartilsabstände] einiger demografischer Merkmale sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil aller Proband\*innen sind in Tabelle 7 dargestellt.

*Tabelle 7) Demografische Daten (und kardiovaskuläre Risikofaktoren) der an dieser Arbeit teilgenommenen Proband\*innen.*

*Angaben entweder als Median (Interquartilsabstand [IQA] in Klammern) oder als Anzahl. \*Als kardiovaskuläre Risikofaktoren galten: Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie oder die Einnahme kardiovaskulär-wirksamer Medikamente*

<b>Kriterium</b>	<b>Anzahl oder Median [IQA]</b>
Geschlechterverteilung	Anzahl: ♂: 13 ♀: 12
Alter	23 Jahre [22 – 29 Jahre]
Größe	1,76 m [1,70 – 1,82 m]
Gewicht	63,5 kg [55,0 – 77,0 kg]
BMI	20,8 kg/m <sup>2</sup> [19,7 – 22,0 kg/m <sup>2</sup> ]
Proband*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren*	Anzahl: 0 (Ausschlusskriterium)

Zu allen Untersuchungsterminen lagen der Blutdruck und die Herzfrequenz aller Proband\*innen im Normbereich. Die Raumtemperatur lag immer zwischen 22 und 26 °C, bei Außentemperaturen zwischen 10 und 28 °C. Zwecks einer Akklimatisierung an die im Untersuchungsraum herrschenden (konstanten) Bedingungen waren alle Proband\*innen mindestens 20 min vor der Messung im Untersuchungsraum. Es wurde zudem sichergestellt, dass sie entsprechend der Raumtemperatur gekleidet und nicht besonders hungrig/durstig waren sowie vor der Messung keinen Sport betrieben oder Koffein zu sich genommen haben.

## **4.1 Entwicklung einer druckadjustierten statischen Kompression und iterativer Vergleich mit der OP-Handschuhkompression**

In dieser Arbeit wurde, als Alternative zu der OP-Handschuhkompression – wie sie etwa in Studien zur Prävention der CIPN eingesetzt wurden (siehe 1.1.4.2) (35-37, 41) – eine neue Kompressionsmethode entwickelt, basierend auf Stoff-Kompressionsprodukten mit palmaren/plantaren Pelotten.

Kapitel 4.1.1 zeigt die Ergebnisse der experimentellen und explorativen Versuche, die erforderlich waren, um diese Kompressionsform zu entwickeln. Diese Versuchsreihen wurden an Händen UND Füßen durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen fanden, analog zu den Studien zur Kompression in der CIPN-Prävention und den meisten Perfusionsuntersuchungen, vorwiegend an den Händen statt, mit der Ausnahme der Messungen zur Testung einer Übertragbarkeit von thermografischen und manometrischen DSK-Effekten auf die Füße. In den darauffolgenden Kapiteln 4.1.1 und 4.1.3 wurde anhand von infrarotthermografischen und manometrischen Messungen die hier entwickelte DSK mit der OP-Handschuhkompression (35-37, 41) verglichen. Dabei wurde getestet, ob es während der DSK zu einer vergleichbaren Reduktion der Fingerkuppentemperatur kam und ob beide Kompressionsarten einen ähnlichen Kompressionsdruck auf die Hand erzeugten.

### **4.1.1 Iterative Entwicklung der Pelotten**

In der Entwicklung der palmaren und plantaren Pelotten für die DSK wurden bei fünf Proband\*innen eine Reihe unterschiedlicher Pelotten-Prototypen getestet und miteinander sowie mit Kompressionen ohne Pelotten verglichen. Die Ergebnisse der, zu diesem Zeitpunkt noch nicht dem standardisierten Ablauf entsprochenen, manometrischen und infrarotthermografischen Messungen sowie explorativen Befragungen werden im Folgenden deskriptiv zusammengefasst:

- Durch das zusätzliche Verwenden von Pelotten wurden um ca. 10 mmHg höhere palmare/plantare Kompressionsdrücke unter den Stoff-Kompressionsprodukten erreicht.
- Durch Anpassen der Pelottenform an die konkaven Höhlen der palmaren Hand und des plantaren Fußes und durch das Nutzen eines mit Gel gefüllten Stoffkissens konnten die Kompressionsdrücke auf die Hand und auf den Fuß gleichmäßiger verteilt werden.
- Arbeiten am Computer und Laufen durch den Raum wurden mit dünneren Pelotten angenehmer empfunden. Eine dünnere Pelotte ging auf der einen Seite zwar mit einem höheren Tragekomfort einher, auf der anderen Seite wurden jedoch niedrigere Kompressionsdrücke erreicht, als bei dickeren Pelotten. Als Kompromiss wurde eine mittlere Pelottendicke gewählt.

- Es gab erste Hinweise darauf, dass durch das zusätzliche Verwenden von Pelotten eine stärkere Abkühlung der Hand während der Kompression erreicht wurde als bei einer Kompression ohne palmare Pelotten.

Durch diese Erkenntnisse konnte eine druckadjustierte Form der statischen Hand- und Fußkompression entwickelt werden, die den Kompressionsdruck in der konkaven Hand- und Fußinnenfläche erhöhte (dargestellt in Kapitel 3.2.2). Dies war die Grundlage für einen statistischen Vergleich der Kompressionsdrücke und Temperatureffekte zwischen einer DSK und einer OP-Handschuh-basierten Kompression der Hände.

#### **4.1.2 Reduktion der Fingerkuppentemperatur unter DSK**

Jeweils eine Hand von zwölf Proband\*innen (m/w 6:6, medianes Alter 22 Jahre [IQA=22 – 29 Jahre]) wurde für 90 min mittels einer DSK komprimiert, die andere Hand diente als Kontrolle (=keine Intervention). Die Raumtemperatur während der Messungen betrug 24 °C [IQA=23,4 – 24,0 °C]. Unter den Interventionsbedingungen sank die mediane Fingerkuppentemperatur unter 90-minütiger DSK im Vergleich zum Ausgangswert signifikant von 32,9 °C [IQA=25,0 – 34,8 °C] um 4,8 °C auf 28,1 °C [IQA=24,4 – 32,9 °C], ( $p < 0,05$ ). Die mediane Fingerkuppentemperatur unter Interventionsbedingungen war damit nach 90 min DSK auch im Vergleich zur Kontrollseite (30,7 °C [IQA=26,5 – 25,1 °C]) um 2,6 °C signifikant kühler ( $p < 0,01$ ). In der Kontrollseite wurden keine signifikanten Veränderungen der einzelnen oder gemittelten Fingerkuppentemperaturen beobachtet. In Abbildung 25 wurden die Temperaturveränderungen unter Interventionsbedingungen im Longitudinalverlauf nach 90 min DSK - verglichen zum Ausgangswert (A) und verglichen zum Verlauf unter Kontrollbedingungen (B) - für jeden Finger einzeln grafisch dargestellt.



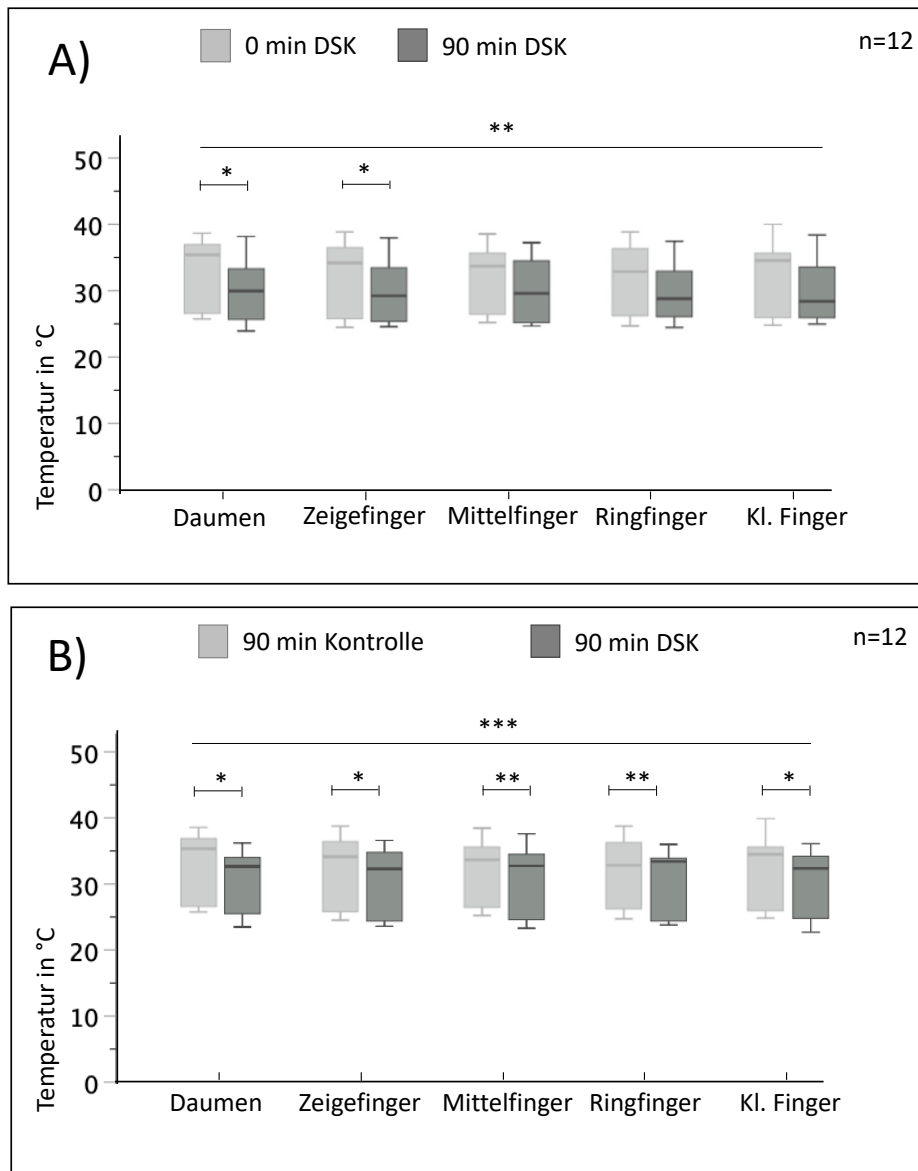


Abbildung 25) Infrarotthermografische Messung der Fingerkuppen unter DSK

A) Zu Beginn (0 min DSK) und nach 90 min DSK Temperaturen (in °C) der Fingerkuppen von zwölf Proband\*innen vor Beginn einer DSK (hellgrau) und nach 90 min DSK (dunkelgrau), getrennt für alle fünf Finger unter Interventionsbedingungen. B) Kontrollbedingungen und Interventionsbedingungen (nach 90 min DSK) Temperaturen (in °C) der Fingerkuppen von zwölf Proband\*innen nach 90 min unter Kontrollbedingungen (hellgrau) und 90 min DSK (dunkelgrau), getrennt für alle fünf Finger.

Abbildung 25 A) zeigt, dass die Fingerkuppentemperaturen der Digi 1 bis 5 vor Beginn der DSK im Median noch zwischen 31,5 °C und 33,9 °C lagen und nach 90 min DSK (signifikant für Digi 1+2,  $p < 0,05$ , in der Tendenz auch für Digi 3 bis 5) auf Werte zwischen 27,2 °C und 28,7 °C fielen. Abbildung 25 B) zeigt darüber hinaus, dass die medianen Temperaturen der einzelnen Fingerkuppen unter Interventionsbedingungen nach 90 min signifikant kühler waren als die entsprechenden Fingerkuppen unter Kontrollbedingungen, welche im Median für Digi 1 bis 5 zwischen 30,4 °C und 31,3 °C lagen (bei Digi 1+2+5  $p < 0,05$ ; bei Digi 3+4  $p < 0,01$ ).

Hieraus ließ sich ableiten, dass die 90-minütige DSK, vergleichbar mit den OP-Handschuhen aus Studien zur Prävention einer CIPN (35, 36, 41), zu einer Reduktion der Fingerkuppentemperatur führte.

#### 4.1.3 Kompressionsdrücke der DSK im Vergleich zu zwei OP-Handschuhen in Untergröße

Um zu testen, wie hoch die Kompressionsdrücke waren, die beide Kompressionsarten auf die Hände ausübten und um zu prüfen, ob die NIRS-Optoden einen Einfluss auf diese Kompressionsdrücke hatte, wurden manometrische Messungen zur Ermittlung der Kompressionsdrücke bei zwölf Proband\*innen unter drei verschiedenen Interventionen bestimmt:

1. Druckmessung unter doppeltem OP-Handschuh in Untergröße (vgl. 42, 43). Abgekürzt mit „OP“
2. Druckmessung unter DSK, abgekürzt mit „DSK“
3. Druckmessung unter DSK plus NIRS-Sensor/Emitter, abgekürzt mit „DSK\*\*“

In

Abbildung 26 wurden die medianen Kompressionsdrücke (inkl. der Interquartilsabstände [IQA]) während dieser drei Interventionen dargestellt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage eines statistischen Vergleichs der verschiedenen Kompressionsbedingungen.

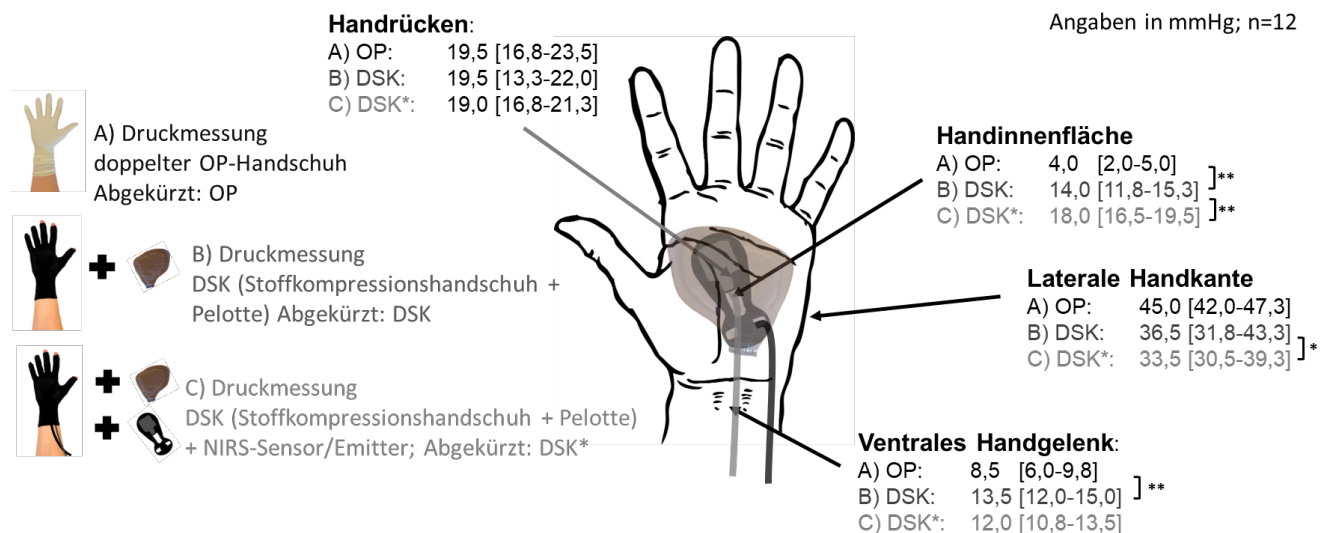


Abbildung 26) Kompressionsdrücke unter verschiedenen Kompressionsbedingungen.

A) Unter zwei OP-Handschuhen in Untergröße; B) unter einem Stoff-Kompressionshandschuh und einer eingeschobenen, palmaren Pelotte (DSK) C) analog zu B mit zusätzlichem, palmar angebrachtem NIRS-Sensor und -Emitter. Druckmessungen über Handinnenfläche, Handrücken, lateraler Handkante und ventralem Handgelenk. Angaben als Median aus den Messwerten von zwölf Proband\*innen, Interquartilsabstand in Klammern, alle Werte in mmHg; OP= doppelter OP-Handschuh in Untergröße; DSK=druckadjustierte statische Kompression; NIRS-Sensor/Emitter = Messinstrumente der Nahinfrarotspektroskopie, DSK\*=druckadjustierte statische Kompression inkl. der Messinstrumente der Nahinfrarotspektroskopie; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

Abbildung 26 zeigt die Kompressionsdrücke, die an vier verschiedenen Messlokalisationen, jeweils unter den drei verschiedenen Kompressionsbedingungen manometrisch gemessen wurden. Die Kompressionsdrücke lagen bei den beiden OP-Handschuhen in Untergröße bei 4,0 mmHg [2,0 – 5,0 mmHg] in der Handinnenfläche, 8,5 mmHg [6,0 – 9,8 mmHg] am ventralen Handgelenk, 19,5 mmHg [16,8 – 23,5 mmHg] am Handrücken und 45,0 mmHg [42,0 – 47,3 mmHg] an der lateralen Handkante. Verglichen hierzu erzeugte die DSK durch die zusätzliche Nutzung einer palmaren Pelotte signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Kompressionsdrücke in der Handinnenfläche (14,0 mmHg [11,8 – 15,3 mmHg]) und am ventralen Handgelenk (13,5 mmHg [12,0 – 15,0 mmHg],  $p < 0,001$ ). An den beiden anderen Lokalisationen gab es keine signifikanten Druckunterschiede zwischen der DSK und den OP-Handschuhen. Wurden unter die Pelotte der DSK noch NIRS-Sensor/-Emitter mit entsprechender Gummihalterung eingefügt, wie es bei den NIRS-Experimenten der Fall gewesen ist, so fielen die Kompressionsdrücke in der Handinnenfläche signifikant höher ( $p < 0,01$ ) und an der Handkante signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) aus. An Handgelenk und -rücken waren die Drücke dagegen vergleichbar bzw. im Median um 0,5 und 1,5 mmHg höher, verglichen zu den Kompressionsdrücken, die durch eine DSK (ohne NIRS-Sensor/-Emitter) erzeugt wurden.

Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass die DSK durch die Erzeugung höherer Kompressionsdrücke an der Handinnenfläche und dem ventralen Handgelenk eine insgesamt gleichmäßigere Verteilung der Kompressionsdrücke erzeugte als die Kompression durch zwei OP-Handschuhe in Untergröße. Es muss berücksichtigt werden, dass die DSK-Untersuchungen in dieser Arbeit, die mit einer NIRS-Messung gekoppelt waren, leicht veränderte Kompressionsdrücke erzeugten, wodurch etwaige gemessene Effekte ggf. verstärkt/abgeschwächt dargestellt wurden.

#### **4.1.4 Übertragbarkeit der DSK-bedingten Temperaturveränderungen und Kompressionsdrücke auf Füße**

Wie in Kapitel 4.1.1 erwähnt, wurden Temperatur- und Druckmessungen an den Füßen durchgeführt, um diesen Effekt auch dort nachzuweisen. Hierzu wurden Thermografie-Messungen der Füße vor und nach einer 90-minütigen DSK bei fünf Proband\*innen sowie Druckmessungen unter DSK der Füße bei acht Proband\*innen durchgeführt. Abbildung 27 zeigt beispielhaft Fotos, die die infrarotthermografisch gemessenen Oberflächentemperaturen der Füße während 90-minütiger Fuß-DSK zeigen.

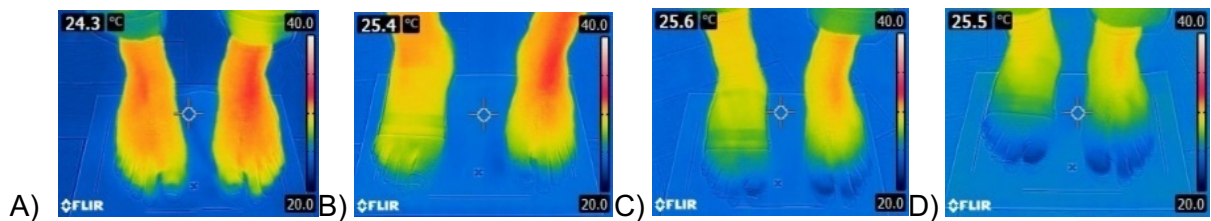


Abbildung 27) Darstellung infrarotthermografischer Messungen der Füße während 90-minütiger DSK  
In vier Fotos: A) Ausgangszustand, B) nach 5 min DSK, C) nach 60 min DSK, D) nach 90 min DSK

Tabelle 8) Fünf Messlokalisationen der Fuß-Druckmessungen unter DSK.

Median aus manometrischen Messungen an den Füßen von acht Proband\*innen [+Interquartilsabstand].  
Angaben in mmHg. SK=statische Kompression ohne plantare Pelotte; DSK= druckadjustierte statische  
Kompression mit plantarer Pelotte; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

Messlokalisation	SK (ohne Pelotte)	DSK (mit Pelotte)	p-Wert
A) Rist	35,5 [30,0 – 39,8]	36,5 [30,8 – 45,8]	
B) Fußrücken (dorsal)	14,0 [11,3 – 15,8]	25,0 [19,8 – 27,5]	*
C) Fußgewölbe (plantar)	11,5 [10,3 – 13,0]	25,5 [23,5 – 26,8]	*
D) Ferse	35,5 [29,3 – 41,5]	36,0 [28,3 – 39,8]	
E) Oberhalb Malleolus	28,5 [25,5 – 29,8]	28,0 [27,3 – 28,8]	

Thermografische Messungen während 90-minütiger DSK der Füße zeigte ähnliche Tendenzen zu den analogen Messungen der Hände. Diese Beobachtungen waren jedoch nicht signifikant. Analog zu den Druckmessungen unter einer DSK der Hand, führte auch am Fuß eine Anpassung der Kompression (durch zusätzliche plantare Pelotten, im Sinne einer DSK) zu signifikant höheren Kompressionsdrücken am plantaren Fuß ( $p < 0,01$ ). Zusätzlich hierzu sorgte die Pelotte für eine signifikante Erhöhung der Kompressionsdrücke am Fußrücken ( $p < 0,05$ ). An den anderen Messlokalisationen führte die Nutzung der plantaren Pelotten nicht zu signifikant unterschiedlichen Kompressionsdrücken.

Zusammengefasst führte eine DSK der Füße zu einer nicht-signifikanten Abnahme der Zehentemperatur, was sich in der Ausprägung jedoch von den statistisch-signifikanten Reduktionen an der Hand unterschied. Eine Anpassung der lokalen statischen Kompression mittels plantarer Pelotten führte, analog zur DSK der Hand, zu einer Steigerung des plantaren Kompressionsdrucks. Eine Übertragbarkeit der beobachteten thermografischen DSK-Effekte auf die Füße kann angenommen aber an der Stelle nicht bewiesen werden.

## **4.2 Validierung der NIRS-Messung**

In Kapitel 3.3.3 wurden einige Schritte aufgezählt, die der Minimierung von Störfaktoren in den hier durchgeführten NIRS-Messungen dienten. Diese Schritte entstanden auf der Grundlage von logischen Überlegungen und Literaturrecherchen. Ergänzend hierzu wurden NIRS-basierte Untersuchungen durchgeführt, die eine Validierung des in dieser Arbeit genutzten Versuchsaufbaus ermöglichten. Diese Untersuchungen gaben einen Eindruck über das Ausmaß der Störeinflüsse (Amplitude und Dauer bzw. Rückkehr zum Ruhewert) und die Ergebnisse wurden als Vergleich für die DSK-Effekte herangezogen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen werden in den folgenden Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 dargestellt.

### **4.2.1 Provokationsmanöver zur Beeinflussung des NIRS-Signals**

Die Durchführung definierter Provokationsmanöver während einer NIRS-Ableitung in der Hand ermöglichte eine bessere Einordnung der späteren NIRS-abgeleiteten Effekte einer DSK. Es wurden hierzu zwei Manöver (getrennt durch Ruhephasen) durchgeführt, deren generelle mögliche Einflüsse absehbar waren. Nicht bekannt war das Ausmaß der Effektstärken in dem von uns gewählten Versuchsaufbau. Ein reges Bewegen der Finger diente der Erzeugung von Muskelkontraktionen und -relaxationen mit entsprechenden komprimierenden und dekomprimierenden Einflüssen auf die Venen. Dagegen provozierte ein Anheben (und anschließendes „oben halten“) der Arme einen hydrostatisch bedingten venösen Abfluss. Die folgende Abbildung 28 zeigt die Verläufe des totalen Hämoglobins unter (und die Effektstärken durch) den genannten Provokationsmanövern bei drei Proband\*innen (P1/P2/P3).

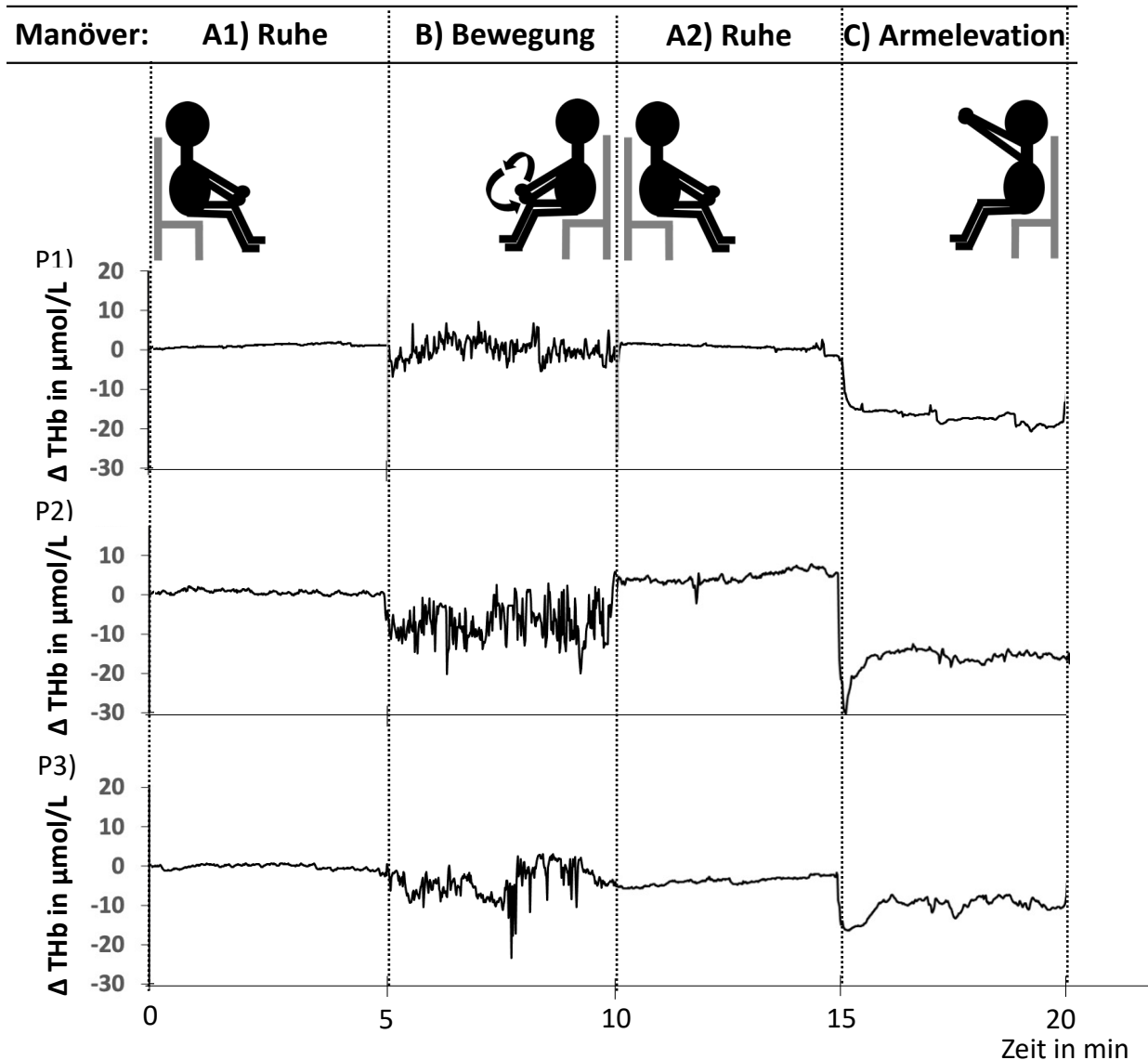


Abbildung 28) Einfluss von Bewegung und Lage der Hand während einer NIRS-Messung auf das totale Hämoglobin (THb).

Drei Proband\*innen P1/P2/P3 hielten 5 min ihre Hände still auf dem Schoß (=A1, Ruhe), bewegten ihre Hände im Anschluss für fünf min (=B, Bewegung), hielten sie wieder still für 5 auf dem Schoß (=A2, Ruhe) und hoben anschließend die Arme und hielten diese für weitere 5 min oben.

Wie in der Abbildung 28 zu sehen, führten Bewegungen (Faustschluss, Handkreisen, Fingerbewegungen) der Hand während einer NIRS-Messung zu den erwarteten oszillierenden Veränderungen des THb (vgl. Kapitel 1.4.3.2). So kam es während solcher Handbewegungen (Abbildung 28 B) verglichen mit der Ruhephase (Abbildung 28 A) zu einer Zunahme der THb-Streuung (Interquartilsabstände) bei den drei Proband\*innen (P1/P2/P3) um 309,0/509,0/800,3 %. Noch stärker waren die Zunahmen der Streuung bei einer NIRS-Ableitung über dem Thenar, wo Handbewegungen zu einer Zunahme der Interquartilsabstände um 578,4/1205,9/1228,9 % führten (auf die grafische Darstellung wurde verzichtet). Ein Anheben des Arms (Abbildung 28 C)

führte bei allen drei Proband\*innen (P1/P2/P3) zu einer Abnahme des THb um im Median 17,9/19,6/5,8  $\mu\text{mol/L}$ . Die jeweiligen Änderungen waren nach etwa 5 Sek. wieder stabil.

Hieraus ließ sich schlussfolgern, dass ein standardisierter Versuchsablauf mit einheitlicher Lage und möglichst bewegungsloser Handposition wichtig war. Diese Punkte wurden Teil des Standardprotokolls. Die hier provozierten NIRS-abgeleiteten Veränderungen des THb entsprachen den erwarteten Effekten eines Armhebens und konnten als Referenzwerte genutzt und an späterer Stelle mit den Effekten der DSK auf die Venenfüllung verglichen werden. Zudem zeigte eine NIRS-Ableitung in der Handinnenfläche weniger bewegungsbedingte Artefakte als eine Messung über dem Thenar, was bei weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden sollte.

#### **4.2.2 Validierung der NIRS-Messlokalisierung in der Hand: Handinnenfläche im Vergleich zum Thenar**

Die vaskulären Okklusionstests (VOT) stellen eine standardisierte Methode zur Ermittlung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit (mittels arterieller Okklusionen und distal davon abgeleiteter NIRS-Messung) dar (s. Kapitel 1.2.4). Die standardisierten Variablen des VOT stellen den Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung (TOI) anhand von Extrema und Entsättigungs-/Reperfusionraten in definierten Zeiträumen (während und nach der arteriellen Okklusion) dar. Weil VOT eine oft genutzte Methode darstellen, deren Auswertungen standardisiert erfolgen, wurden sie zur Validierung der NIRS-Messlokalisierung in der Handinnenfläche genutzt. Die NIRS-Messung in der Handinnenfläche erwies sich unter lokaler Handkompression als weniger stör anfällig als eine Messung über dem Thenar (siehe Kapitel 4.2.1). Aufgrund dessen und aufgrund des hohen Stellenwertes der Handinnenfläche in der Blutversorgung der Hand (siehe Kapitel 1.3) wurde sie mit dem Thenar, der üblichen Messlokalisierung, verglichen. Die TOI-Ausgangswerte, die TOI-Minima und -Entsättigungsraten während der Okklusion sowie TOI-Maxima und Reperfusionraten nach der Okklusion wurden für beide Messlokalisationen berechnet und miteinander verglichen, wie nachfolgend in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9) Vaskuläre Okklusionstests zur Validierung der Messlokalisierung

Variablen eines vaskulären Okklusionstests (Basiswert, Minimum, Maximum, Entsättigungsrate, 10 Sek.-Reperfusionrate) als Median aus den Messungen an acht Händen (von vier Proband\*innen), jeweils über dem Thenar und in der Handinnenfläche. TOI=Tissue Oxygenation Index, Basis =TOI-Median der 120 Sek. vor Kompression, Minimum = TOI-Median der letzten 5 Sek. während der 4-min-Okklusion, Maximum = TOI-Median aus höchstem Messwert +/- 2 Sek. in den 120 Sek. nach Ende der Okklusion, Entsättigungsrate als minütliche TOI-Abnahme über 4 min Okklusion, 10 Sek.-Reperfusionrate als minütliche TOI-Zunahme während der ersten 10 Sek. nach Beendigung der Okklusion

Vaskuläre Okklusionstests (n=8)	Thenar Median [IQA]	Handinnenfläche Median [IQA]	p-Wert
Basiswert TOI (in %)	61,3 [52,6 – 66,1]	52,5 [49,6 – 63,1]	0,07
Minimum TOI (in %)	29,9 [24,5 – 32,6]	30,8 [23,2 – 38,7]	0,33
Maximum TOI (in %)	83,4 [81,6 – 84,7]	78,9 [76,8 – 85,1]	0,21
Entsättigungsrate (in % * Sek <sup>-1</sup> )	-0,13 [-0,15 – -0,11]	-0,11 [-0,13 – -0,08]	0,05
10 Sek.-Reperfusionrate (in % * Sek <sup>-1</sup> )	5,2 [4,7 – 7,2]	5,0 [3,4 – 5,3]	0,12
Fläche unter der Kurve (%*Sek)	2394,4 [1873,0 – 3116,3]	2287,6 [1864,7 – 2855,0]	0,40

Die nahinfrarotspektroskopisch gemessenen VOT-Variablen wiesen bei acht Händen von vier Proband\*innen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Messlokalisationen auf. Aufgrund dessen und weil eine NIRS-Messung über der Handinnenfläche, während Handschuhkompressionen, mit weniger Artefakten bei Handbewegungen (unvermeidbar bei An- und Ausziehen der Handschuh) einherging (siehe Kapitel 4.2.1), wurde fortan die Handinnenfläche als standardisierte Lokalisation für alle NIRS-Ableitungen in dieser Arbeit festgelegt. In Tabelle 10 wurde eine statistische Auswertung zwischen den Ergebnissen einer NIRS-Messung über dem Thenar und der Handinnenfläche berechnet und dargestellt.

Tabelle 10) Vergleich zweier Messlokalisationen

Analyse der Vergleichbarkeit von zwei NIRS-Messlokalisationen bezüglich von VOT-Variablen während und nach vierminütigen vaskulären Okklusionstests. Werte für den TOI-Basiswert, -Minimum, -Maximum, Entsättigungsrate, -Reperfusionrate, Fläche unter der Kurve bei einer NIRS-Messung auf dem Thenar - verglichen mit den jeweiligen Werten bei einer NIRS-Messung in der Handinnenfläche. Berechnung des Quartilsdispersionskoeffizienten (QDK, als nicht-parametrisches Korrelat des Variationskoeffizienten), der Test-Retest-Variabilität (TRV), des Cronbachs alpha, des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) inkl. des 95-%igen Konfidenzintervalls sowie der p-Werte (Wilcoxon-Tests). Alle Berechnungen beziehen sich auf die Werte in Tabelle 9.

	QDK	TRV [%]	Cronbachs Alpha	ICC	KI (95%)
Basiswert TOI (in %)	0,2	-5,2 [-20,4 – -1,8]	0,69	0,64	-0,34 – 0,92
Minimum TOI (in %)	0,4	19,2 [-16,2 – 43,9]	0,16	0,17	-4,3 – 0,84
Maximum TOI (in %)	0,1	-4,6 [-9,4 – 1,3]	-0,01	0,01	-2,24 – 0,77
Entsättigungsrate (in %*Sek <sup>-1</sup> )	0,3	-34,2 [-42,9 – -0,2]	0,52	0,39	-0,53 – 0,85
10 Sek.-Reperfusionrate (in %*Sek <sup>-1</sup> )	0,2	-21,5 [-52,6 – 8,0]	0,11	0,09	-1,66 – 0,79
Fläche unter der Kurve (%*Sek)	0,4	-6,2 [-12,5 – 9,2]	0,92	0,93	0,65 – 0,99



Zusammengefasst lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messergebnissen beider Messlokalisationen vor (siehe Tabelle 10). Der Quartilsdispersionskoeffizient, als nicht-parametrische Version des Variationskoeffizienten und Maßeinheit für die Streuung, zeigte Werte zwischen 0,1 und 0,4 und damit ein Interquartilsabstand aller Messwerte, der etwa 10 - 40 % höher war als der Median. Die Test-Retest-Variabilität zeigte Werte zwischen -34,2 % bis 19,2 %, was eine moderate Messvariabilität zwischen den Messergebnissen der VOT an Handinnenfläche und Thenar andeutete. Entsprechend der ICC Grenzen nach Cicchetti (115) lag eine gute Übereinstimmung der Basiswerte und eine sehr gute Übereinstimmung der Fläche unter der Kurve zwischen den VOT beider Messlokalisationen vor. Dies zeigte, dass die TOI-Ausgangswerte vor den VOT an Handinnenfläche und Thenar vergleichbar waren und es bei beiden Messlokalisationen, bezogen auf die Fläche unter der Kurve, zu sehr ähnlich ausgeprägten postokklusiven reaktiven Hyperämien nach 4 min arterieller Okklusion kam. Für die anderen Reaktionen bzw. die hieraus berechneten VOT-Variablen lag – bei der kleinen Anzahl an Proband\*innen – nur eine geringe Übereinstimmung zwischen den VOT-Variablen beider Messlokalisationen vor.

#### **4.3 Einfluss der DSK auf Gewebeoxygenierung und Hämoglobinkonzentrationen**

Um die Effekte der DSK auf die Physiologie des Gewebes zu identifizieren, wurden nahinfrarotspektroskopische Messungen unter DSK durchgeführt. Zwölf gesunde Proband\*innen (m/w 6:6; medianes Alter 22 Jahre, IQA: 21 – 23 Jahre) erhielten zunächst eine 60-minütige DSK, die bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen an einem zweiten Tag für den Retest aus methodischen Gründen wiederholt wurden. Es wurden die Veränderungen der vier Basisvariablen ( $O_2Hb$ ,  $HHb$ ,  $THb$ ,  $TOI$  siehe Kapitel 1.4.3.2) während und nach einer DSK – im Vergleich zur Kontrollseite – analysiert und die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse durch Wiederholung am folgenden Tag getestet.

Analog hierzu wurde bei den gleichen zwölf Proband\*innen auch eine fünf- und 90-minütige DSK, wieder verbunden mit einer NIRS-Messung, durchgeführt. Die fünfminütige Kompression sollte dabei Hinweise auf die Effekte während und nach einer sehr kurzen DSK geben, während die 90-minütige DSK an die Kompressionsdauer in anderen Studien mit OP-Handschuhen angelehnt war (siehe Kapitel 1.1.4.2). Um den Einfluss der Kompressionsdauer genauer zu untersuchen, wurden nicht nur unterschiedlich lange Kompressionszeiten betrachtet, sondern auch eine detailliertere Analyse der längsten Kompressionszeit von 90 Minuten durchgeführt.

Um die physiologischen Vorgänge während der DSK genauer zu untersuchen, wurden die Zeitspannen unmittelbar nach dem Beginn und dem Ende einer DSK in einer speziellen Analyse gesondert betrachtet. Um die Effekte einer DSK mit einer venösen Stauung zu vergleichen und

ggf. von dieser abzugrenzen, wurden bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen zudem fünfminütige venöse Kompressionen des distalen Unterarms durchgeführt (Beschreibung des Versuchsaufbaus: siehe Kapitel 3.3.4) und mit der fünfminütigen DSK verglichen.

Alle im Rahmen dieser Untersuchungen generierten NIRS-abgeleiteten Kurvenverläufe der vier Basisvariablen wurden im ersten Schritt händisch in einer explorativen, qualitativen Analyse ausgewertet. Im Anschluss wurden die Daten mit einer statistischen, quantitativen Analyse ausgewertet und grafisch dargestellt.

#### **4.3.1 Explorativ qualitative Analyse der DSK-Versuche**

Vor allen quantitativen Auswertungen der DSK-Versuche wurden zunächst explorativ-qualitative Analysen der Messkurven durchgeführt. Durch diese Analysen konnten Schritte für die nachfolgende systematische Auswertung abgeleitet werden. Zwei verblindete unabhängige Untersucher\*innen analysierten die Kurven aller Proband\*innen für jede Messung, jede Basisvariable und unter Interventions- wie auch unter Kontrollbedingungen mittels festgelegter Vergleiche (insgesamt ca. 5000 Vergleiche, siehe Kapitel 3.4.2). Durch das Markieren und Zählen von monophasischen oder biphasischen Reaktionen (Exakte Definitionen siehe Kapitel 3.4.2) zwischen den festgelegten Vergleichen konnten Häufungen und Trends erkannt werden. Auf eine detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse wurde verzichtet, stattdessen wurden die Haupteigenschaften zusammengefasst:

- Die Effekte, die durch die DSK verursacht wurden und mittels NIRS gemessen wurden, zeigten eine deutlich geringere Ausprägung in Bezug auf Veränderungen der Gewebesauerstoffsättigung im Vergleich zu den Effekten, die durch VOT auftraten. Wie in Kapitel 4.2.1 dargelegt, führten Bewegungen der Hände zu erhebliche Messartefakten. Um die Anfälligkeit für Fehler in der Auswertung (durch Artefakte) zu reduzieren, wurde die Berechnung von zeitenfensterbasierten Medianwerten oder Flächen unter der Kurve bevorzugt, anstelle der Berechnung von einzelnen Maxima oder Minima, wie im Fall der VOT vgl. Kapitel 1.2.4.
- Des Weiteren ergaben die qualitativen Analysen, dass DSK-bedingte Reaktionen oft unmittelbar nach dem Beginn oder Ende einer DSK auftraten. Auch schienen zu beiden Zeitpunkten vermehrt biphasische Reaktionen aufzutreten im Sinne einer Reaktion mit unmittelbar nachfolgender Gegenreaktion. Nach diesen schnellen Reaktionen traten weitere, verzögerte Anstiege oder Abfälle der Kurven über 30-60 min auf (siehe Abbildung 19). Diese Beobachtungen sprachen für eine detailliertere Analyse der – aus physiologischer Sicht – interessanten Zeitfenster unmittelbar nach Beginn und Ende der DSK.

- Es sollte ein Eindruck davon gewonnen werden, mit welcher Amplitude eine Reaktion einhergehen musste, damit sie von beiden Auswerter\*innen als eine solche Reaktion erkannt wurde. Zu diesem Zweck wurden zehn Kurvenverläufe ausgewählt, die nur von jeweils einem der beiden Auswerter\*innen als Reaktion definiert wurde. Durch das Verhältnis von der Differenz der Mediane der verglichenen Zeitfenster und dem Interquartilsabstand des früheren Zeitfensters wurde berechnet, dass eine Reaktion etwa im Ausmaß eines **vierfachen Interquartilsabstands** des früheren Zeitfensters als kritische Grenze zur Erkennung einer Reaktion von beiden Auswerter\*innen gesehen werden konnte. Alle hierunter liegenden Veränderungen wurden in weniger als 50 % der Fälle von beiden Auswerter\*innen als Reaktion erkannt.

Eine Berechnung der Interrater-Reliabilität zwischen beiden Auswerter\*innen mittels Cohens Kappa ergab eine Intraklassenkorrelation (ICC) bzw. einen Kappa-Wert von 0,55 mit einer Signifikanz von  $<0,001$ . Dies entsprach einer moderaten Übereinstimmung (115), was die Einschränkungen dieser subjektiven Auswertung zeigte und zu der Programmierung automatisierter Auswertungen führte.

#### **4.3.2 Ausmaß und Reproduzierbarkeit der Effekte einer 60-minütigen DSK im Vergleich zur Kontrollseite**

In der folgenden Abbildung 29 wurden die Ergebnisse der 60-minütigen DSK bei den (in Kapitel 4.3) genannten zwölf Proband\*innen dargestellt. Dazu wurden die Zeitfenster vor, während und nach der Kompression bezüglich der Konzentrationen des oxygenierten Hämoglobins ( $O_2Hb$ ), des desoxygenierten Hämoglobins (HHb), des totalen Hämoglobins (THb) und der Gewebeoxygenierung (TOI) zusammen mit den Effekten an der nicht-intervenierten Hand (Kontrollbedingungen) dargestellt. Alle Auswertungen erfolgten automatisiert mit dem selbst entwickelten Auswertungsprogramm.

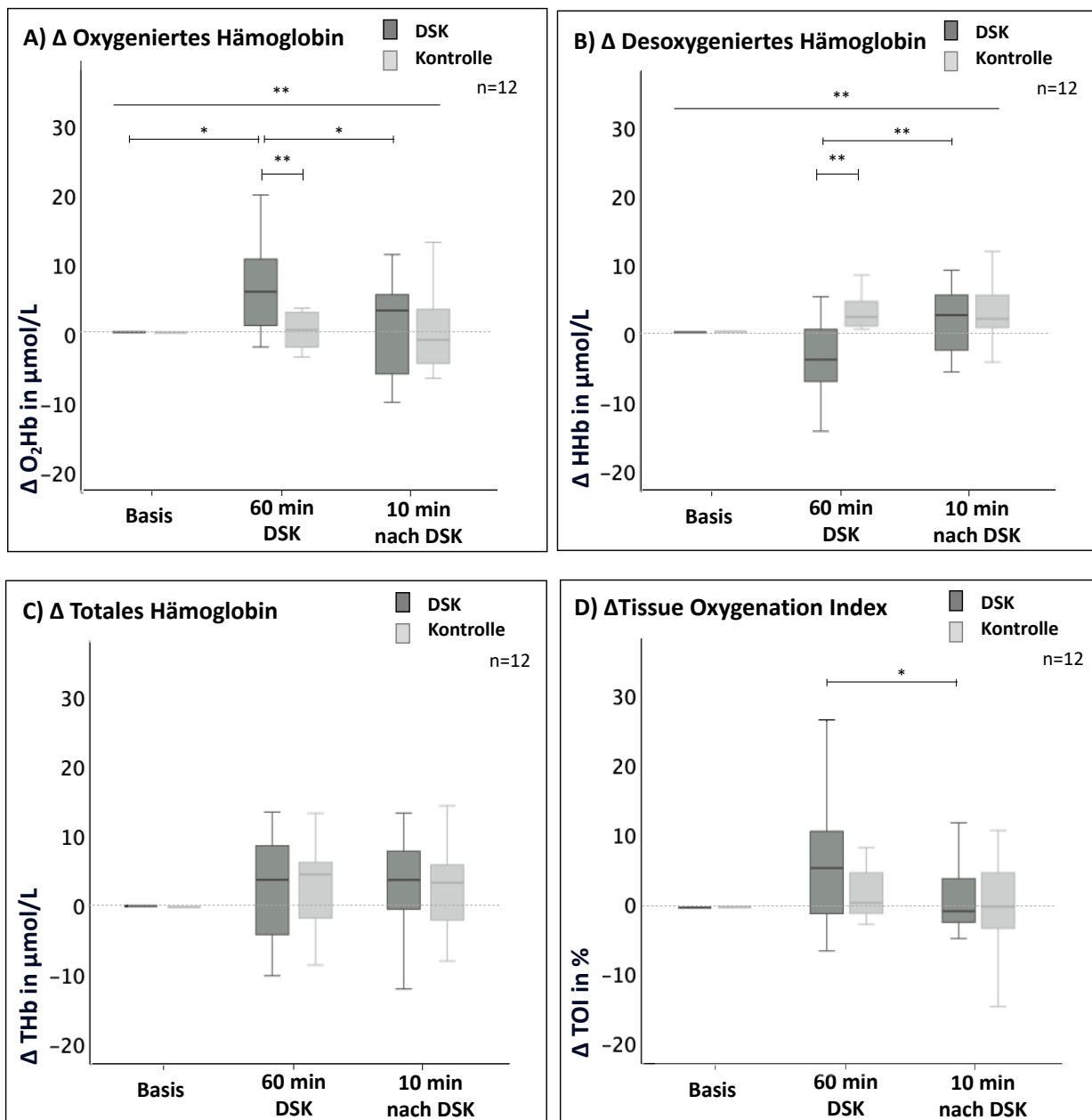


Abbildung 29) Effekte einer 60-minütigen DSK auf Gewebeoxygenierung und Hämoglobinkonzentrationen - verglichen zu den Verläufen unter Kontrollbedingungen.

Absolute Veränderungen der Mediane aus den Zeitfenstern 120 Sek. vor Start (=Basis), 120 Sek. vor Ende der 60-minütigen DSK und 8-10 min nach dieser DSK. Dargestellt aus den Messwerten von zwölf Proband\*innen; jeweils unter Interventionsbedingungen in dunkelgrau und unter Kontrollbedingungen in hellgrau; **A)** Oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI). DSK= druckadjustierte statische Kompression; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$ ,

Die 60-minütige DSK führte in der intervenierten Hand zu einem signifikanten Anstieg des oxygenierten Hämoglobins ( $O_2Hb$ ,  $p < 0,05$ ) um im Median  $5,0 \mu\text{mol/L}$  [ $0,7 - 9,7 \mu\text{mol/L}$ ], gefolgt von einem signifikanten Abfallen ( $p < 0,05$ ) nach der Intervention. Der Anstieg lag signifikant ( $p < 0,01$ ) über dem Anstieg unter Kontrollbedingungen (um  $+0,3 \mu\text{mol/L}$  [ $-2,1 - 2,6 \mu\text{mol/L}$ ]; (Abbildung 29 A). Unter Interventionsbedingungen sank die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) im lokalen Gewebes während der DSK im Median um  $-3,4 \mu\text{mol/L}$  [ $-6,4 - 0,6$

$\mu\text{mol/L}$ ], was sich signifikant ( $p < 0,01$ ) von der simultanen Zunahme des HHb unter Kontrollbedingungen unterschied ( $+1,9 \mu\text{mol/L}$  [ $0,7 - 4,6 \mu\text{mol/L}$ ; Abbildung 29 B). Das totale Hämoglobin (THb) stieg durch die 60-minütige DSK, auch im Vergleich zu den Kontrollbedingungen nur geringfügig an (Anstieg unter Interventionsbedingungen um  $3,2 \mu\text{mol/L}$  [ $-4,1 - 8,2 \mu\text{mol/L}$ ]) (Abbildung 29 C). Im Vergleich zu den Ausgangswerten und den Kontrollbedingungen kam es zu keinen signifikanten Anstiegen oder Abfällen der Gewebeoxygenierung (Abbildung 29 D). Nach Beendigung der DSK kam es jedoch zu einem signifikanten Absinken der Gewebeoxygenierung ( $p < 0,05$ ) von  $4,9 \%$  [ $-0,9 - 11,0 \%$ ] zum Ende der DSK auf  $-0,5 \%$  [ $-2,1 - 4,4 \%$ ] 8-10 min nach der DSK (siehe Abbildung 29 A). Unter Kontrollbedingungen kam es während der 60-minütigen DSK zu keinen signifikanten Anstiegen oder Abfällen aller vier Basisvariablen. Die Verläufe unter Kontrollbedingungen während der fünf- und 90-minütigen DSK werden weiter unten in Abbildung 33 und Abbildung 34 dargestellt. Aus den Ergebnissen der ersten DSK-Untersuchungen ließ sich ableiten, dass die DSK zu einer verstärkten lokalen Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin und einer Abnahme der Konzentration des lokalen desoxygenierten Hämoglobins mit der mathematischen Konsequenz (siehe Kapitel 1.4.3.3) einer Zunahme der Gewebeoxygenierung (TOI) führte. Unter der 60-minütigen DSK wurde eine Abnahme des totalen Hämoglobins (THb) ausgeschlossen, im Gegensatz zu den Abnahmen des totalen Hämoglobins während fünfminütigen Anhebens der Arme (siehe Kapitel 4.2.1).

#### Reproduzierbarkeit bei Wiederholungsmessungen

Um zu testen, ob diese Effekte reproduzierbar waren, wurde die 60-minütige DSK unter NIRS-Messung wiederholt. In identischer Durchführung und unter analogen Rahmenbedingungen wurde diese Untersuchung bei den ersten acht der zwölf Proband\*innen, mindestens 24 h nach der ersten Messung, erneut durchgeführt. Die Abbildung 30 zeigt die Messergebnisse der vier Basisvariablen an Messtag 1 (dunkelgrau) und Messtag 2 (hellgrau). Um hierüber hinaus die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Messtage miteinander zu vergleichen wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) zwischen Tag 1 und Tag 2 inklusive des Cronbachs alpha und des 95-%igen Konfidenzintervalls bestimmt. Zusätzlich wurde die Messvariabilität zwischen beiden Tagen anhand der Test-Retest-Variabilität berechnet und zudem die Streuung anhand des nicht-parametrischen Quartilsdispersionskoeffizient betrachtet und in Tabelle 11 dargestellt.

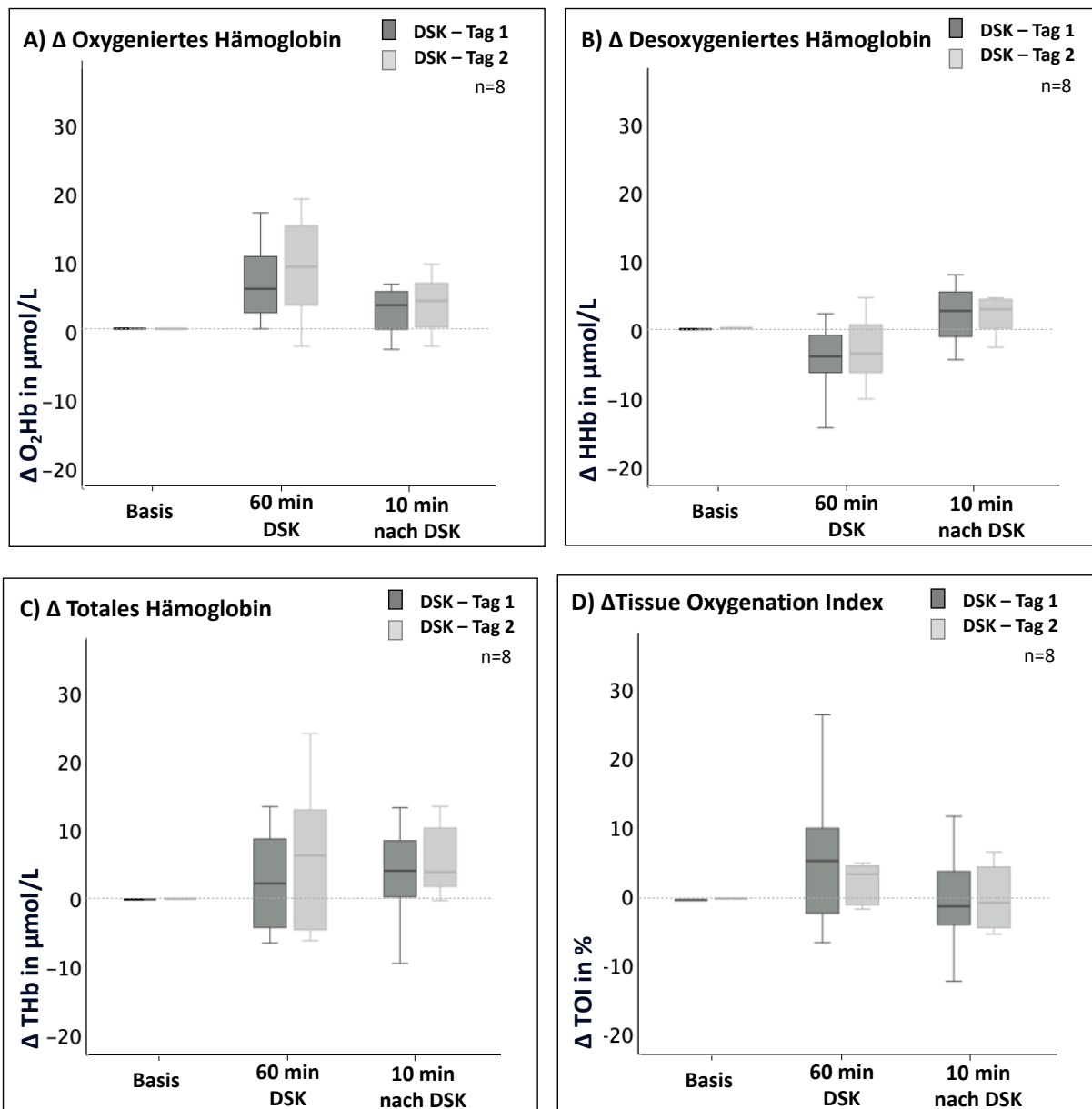


Abbildung 30) Messwiederholung der 60-minütigen DSK

Absolute Veränderungen der Mediane aus den Zeitfenstern 120 Sek. vor Start (=Basis), 120 Sek. vor Ende der 60-minütigen DSK und 8-10 min nach dieser DSK. Dargestellt aus den Messwerten von acht Proband\*innen **A**) Oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) **B**) Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C**) Totales Hämoglobin (THb) **D**) Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI). DSK= druckadjustierte statische Kompression; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$ ,

Tabelle 11) Test-Retest-Analyse

Analyse der Wiederholbarkeit der NIRS-abgeleiteten, 60-minütigen DSK-Untersuchungen. Werte für oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb), totales Hämoglobin (THb) und der Gewebesauerstoffsättigung (TOI) jeweils nach 60 min DSK und 10 min nach DSK an Tag 1 – verglichen mit den jeweiligen Werten an Tag 2. Berechnung des Quartilsdispersionskoeffizienten (QDK, als nicht-parametrisches Korrelat des Variationskoeffizienten), der Test-Retest-Variabilität (TRV), des Cronbachs alpha, des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) inkl. des 95-%igen Konfidenzintervalls sowie der p-Werte (Wilcoxon-Tests).

	Tag 1	Tag 2	QDK	TRV [%]	Cronbachs α	ICC	KI (95%)	P-Wert
<b>Oxygeniertes Hämoglobin [in µmol/L]</b>								
Nach 60 min DSK	5,0 [1,5 – 9,7]	7,8 [2,0 – 13,0]	1,6	-72,9 [-145,5 – 118,9]	-0,26	-0,28	-10,36 – 0,80	0,48
10 min nach DSK	2,9 [-1,3 – 4,7]	3,5 [-0,7 – 6,5]	1,6	220,8 [-74,5 – 562,1]	-0,23	-0,25	-8,52 – 0,77	0,67
<b>Desoxygeniertes Hämoglobin [in µmol/L]</b>								
Nach 60 min DSK	-3,4 [-5,5 – 0,1]	-3,2 [-5,9 – 0,7]	1,8	-39,0 [-419,9 – 209,4]	0,59	0,61	-1,16 – 0,92	0,67
10 min nach DSK	2,3 [-1,4 – 4,9]	2,4 [-0,7 – 3,6]	2,2	22,6 [-146,3 – 87,1]	0,69	0,72	-0,67 – 0,95	0,48
<b>Totales Hämoglobin [in µmol/L]</b>								
Nach 60 min DSK	2,0 [-4,1 – 9,4]	5,5 [-4,1 – 12,7]	1,2	70,2 [-79,4 – 237,1]	0,12	0,13	-4,48 – 0,83	0,40
10 min nach DSK	3,6 [0,2 – 7,5]	3,4 [1,4 – 10,0]	7,7	5,4 [-129,7 – 656,9]	0,64	0,65	-0,70 – 0,93	0,16
<b>Tissue Oxygenation Index [in %]</b>								
Nach 60 min DSK	4,9 [-2,0 – 10,8]	3,1 [-0,9 – 4,2]	1,8	50,2 [16,4 – 324,3]	0,75	0,76	-0,20 – 0,95	0,40
10 min nach DSK	-0,8 [-3,5 – 4,4]	-0,5 [-3,9 – 4,3]	9,9	-31,1 [-422,5 – 194,7]	-0,35	-0,04	-11,69 – 0,81	1,00

Der Abbildung 30 ist zu entnehmen, dass eine Wiederholung der 60-minütigen DSK an einem zweiten Messtag zu ähnlichen Effekten geführt hat. Zwischen den Messergebnissen an Messtag 1 und Messtag 2 gab es keine signifikanten Unterschiede. Die medianen Werte der Zeitfenster unmittelbar am Ende der 60-minütigen DSK sowie 8-10 min nach Beendigung der DSK für die Basisvariablen O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und TOI wurden mit denselben Basisvariablen und Zeitfenstern der zweiten Messung zu einem späteren Zeitpunkt verglichen. Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, lag, entsprechend der ICC Grenzen nach Cicchetti (115), eine gute bis sehr gute Übereinstimmung für vier der acht Vergleiche vor, während die anderen vier Vergleiche eine schlechte Übereinstimmung aufwiesen. Der Quartilsdispersionskoeffizient, als nicht-parametrische Version des Variationskoeffizienten und Maßeinheit für die Streuung, zeigte neben zwei großen Streuungen (Werte von -9,9 und 7,7) Werte zwischen -1,8 und 2,2. Dies zeigte, dass der Interquartilsabstand aller Messwerte (bei 6 von 8 Messungen) etwa doppelt so hoch war, wie der Median. Die Test-Retest-Variabilität zeigte Werte zwischen -39,0 % bis 220,8 %, was eine insgesamt hohe Messvariabilität zwischen Messtag 1 und Messtag 2 andeutete. Geringere Messvariabilitäten lagen zwischen Tag 1 und Tag 2 bezogen auf die HHb-, THb- und TOI Werte 10 min nach der DSK vor (zwischen -31,1 % bis 22,6 %). Dies bedeutete, dass die Veränderungen nach der DSK, im intertägigen Vergleich, stabiler waren als die Veränderungen während der DSK.

Für die Berechnung des ICC (und für die Bildung von Bland Altman Plots) ist eine Normalverteilung der zugrundeliegenden Daten notwendig. Diese Bedingung konnte, bei einer zugrundeliegenden Fallzahl von 8 Proband\*innen, als nicht erfüllt angesehen werden. In Anbetracht dessen kann zusammenfassend festgehalten werden, dass es zwar einige Hinweise auf eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse gab, die Fallzahl jedoch nicht hoch genug war, um eine feste Aussage hierüber treffen zu können.

#### **4.3.3 Faktor Kompressionsdauer: Gewebefeffekte einer 5-, 60- und 90-minütigen DSK**

Um einerseits eine Aussage über den Einfluss der Kompressionsdauer auf die in Kapitel 4.3.2 dargestellten DSK-Effekte treffen zu können und andererseits die Vergleichbarkeit zu Arbeiten herzustellen, in denen ebenfalls eine Kompressionstherapie über 90 min durchgeführt wurde (35, 36, 41), wurde die DSK bei den gleichen zwölf Proband\*innen auch über 5- und 90-Min durchgeführt. Zur optimalen Vergleichbarkeit der verschiedenen Kompressionsdauern zeigen die folgenden Abbildungen die Effekte während und nach den fünfminütigen (hellgrau), 60-minütigen (mittelgrau) und 90-minütigen (dunkelgrau) DSK. Auch hier wurden die Zeitfenster vor, während und nach der DSK bezüglich der Konzentrationen des O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und der Gewebeoxygenierung (TOI) dargestellt. Die Verläufe unter den jeweiligen Kontrollbedingungen werden in Abbildung 33 und Abbildung 34 dargestellt. Um ein Akkumulieren von Fehlern 1. Art zu vermeiden, wurde – sofern mehrere longitudinale Vergleiche innerhalb einer Population und einer Intervention berechnet wurden – das Bonferroni-Holm Verfahren auf jeden p-Wert angewendet (siehe Kapitel 3.5).



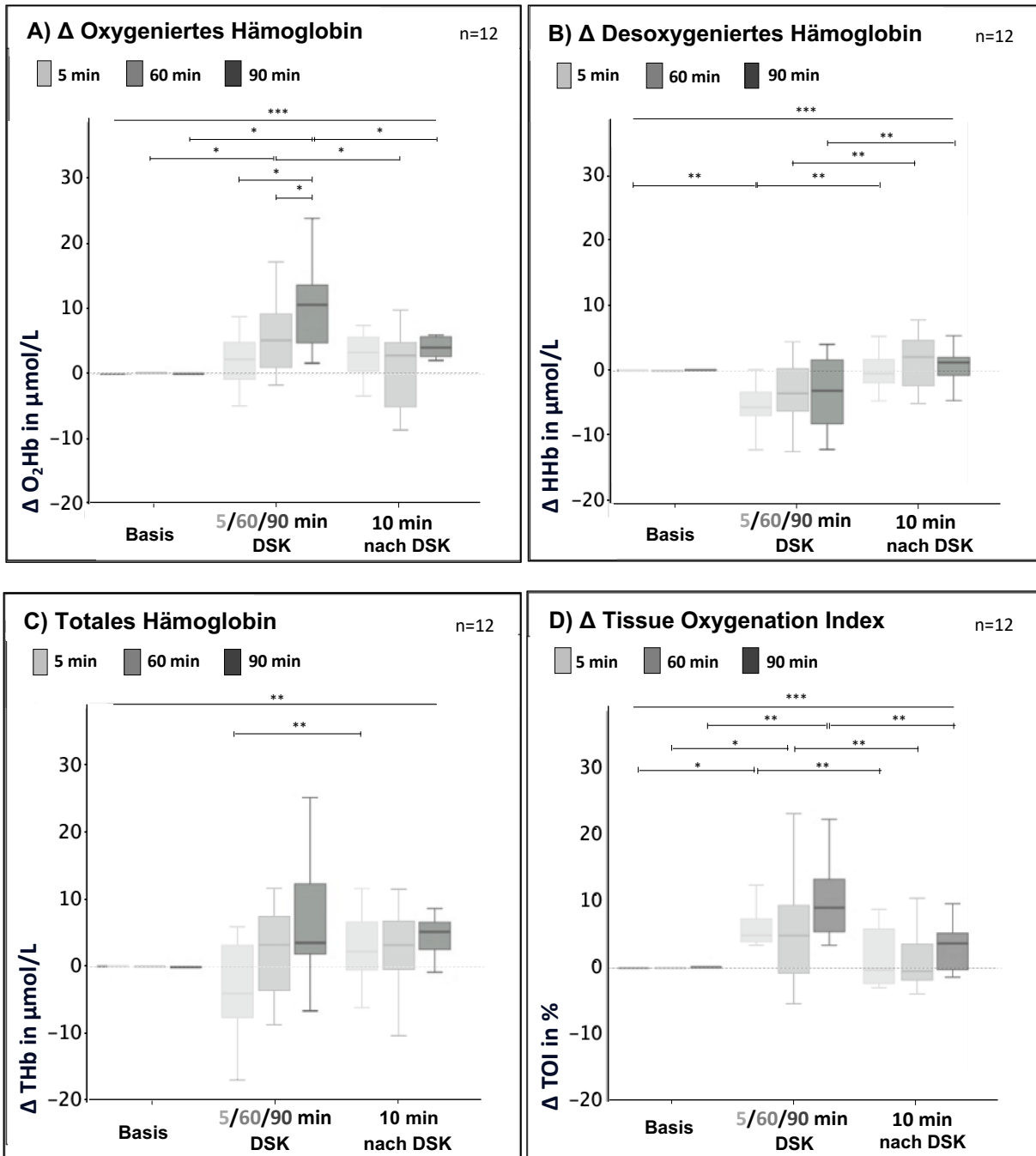


Abbildung 31) 5-, 60- und 90-minütige DSK

Absolute Veränderungen der Mediane der 120 Sek. Zeitfenster jeweils vor Beginn einer DSK, am Ende von 5 min (hellgrau), 60 min (mittelgrau) und 90 min DSK (dunkelgrau) und 8-10 min nach Lösen jeder DSK; jeweils bei zwölf Proband\*innen. **A)** Oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin ( $HHb$ ) **C)** Totales Hämoglobin ( $THb$ ) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI). DSK=druckadjustierte statische Kompression.  $*=p<0,05$ ;  $**=p<0,01$ ;  $***=p<0,001$

Abbildung 31 A) zeigt den Verlauf des mit Sauerstoff besetzten Hämoglobins. Dieser Anstieg war bei der 90-minütigen DSK mit  $10,5 \mu\text{mol/L}$  [ $4,4 - 13,7 \mu\text{mol/L}$ ] signifikant stärker ( $p<0,05$ ), verglichen zur fünfminütigen ( $2,2 \mu\text{mol/L}$  [ $-1,4 - 5,3 \mu\text{mol/L}$ ]) ( $p<0,05$ ) und 60-minütigen DSK ( $5,0 \mu\text{mol/L}$  [ $0,7 - 9,7 \mu\text{mol/L}$ ]) ( $p<0,05$ ). Zeitgleich wurde die Konzentration des lokalen nicht mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins der intervenierten Hand, repräsentiert durch das  $HHb$

(Abbildung 31 B), in allen drei Kompressionsdauern reduziert um  $-5,6 \mu\text{mol/L}$  [ $-7,0 - -2,7 \mu\text{mol/L}$ ] ( $p < 0,01$ ),  $-3,4 \mu\text{mol/L}$  [ $-6,4 - 0,6 \mu\text{mol/L}$ ] und  $-3,4 \mu\text{mol/L}$  [ $-9,1 - 1,9 \mu\text{mol/L}$ ]. 8-10 min nach DSK stieg die Konzentration wieder auf Werte um das Ausgangsniveau an. Das totale Hämoglobin (THb, Abbildung 31 C) stieg nicht signifikant an während der drei Kompressionsdauern verglichen mit den Ausgangswerten. Getrieben von einer Zunahme des  $\text{O}_2\text{Hb}$  und einer gleichzeitigen Abnahme des HHb kam es in der 90-minütigen DSK zu einer signifikanten Zunahme der lokalen Gewebesauerstoffsättigung ( $p < 0,01$ ) von  $8,9 \%$  [ $5,2 - 13,7 \%$ ] (Abbildung 31 D). Eine fünfminütige DSK zeigte einen ähnlichen Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung mit einer signifikanten Zunahme von  $4,9 \%$  [ $3,7 - 8,0 \%$ ] ( $p < 0,05$ ). Die 60-minütige DSK führte in dieser Auswertung ebenfalls zu einer signifikanten Zunahme ( $p < 0,05$ ). 10 min nach der DSK kam es nach jeder Kompressionsdauer zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung im Gewebe ( $p < 0,01$ ), die nach 90-minütiger DSK, im Vergleich zum Ausgangswert, signifikant erhöht blieb ( $p < 0,05$ ). Die Verläufe unter Kontrollbedingungen (in der kontralateralen Kontrollhand) werden weiter unten in Abbildung 33 und Abbildung 34 dargestellt.

#### Detaillierte Analyse der längsten, 90-minütigen DSK

Im Folgenden wurde, alternativ zu der getrennten Betrachtung der Effekte nach 5, 60 und 90 min DSK, eine detailliertere Analyse der 90-minütigen DSK durchgeführt. Das Ziel dieser zusätzlichen detaillierteren Analyse war es, zeitabhängige Effekte der lokalen Kompression auf die NIRS-Parameter zu finden. In der Abbildung 32 A-D) wurden daher die Verläufe der vier Basisvariablen für alle zwölf Proband\*innen der längsten, 90-minütigen DSK dargestellt.

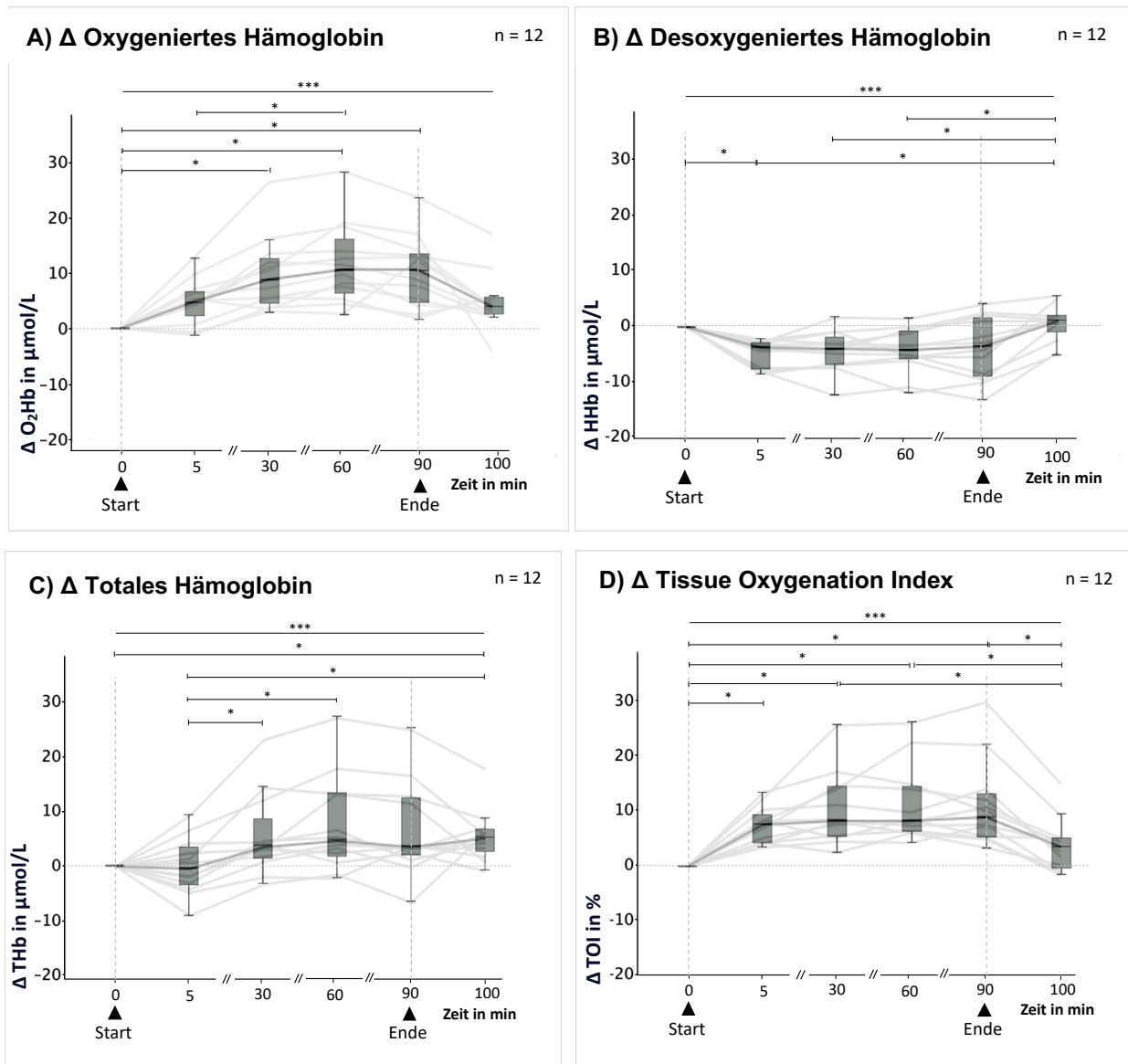


Abbildung 32) 90-minütige DSK: Detaillierter Verlauf der vier Basisvariablen  
 Absolute Veränderungen der Mediane von 120 Sek. Zeitfenstern jeweils vor Beginn einer DSK, nach 5, 30, 60 und 90 min DSK und 10 min nach Lösen der DSK; jeweils bei zwölf Proband\*innen (hellgraue Linie) und als medianer Verlauf (dunkle Linie) **A)** Oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin ( $HHb$ ) **C)** Totales Hämoglobin ( $THb$ ) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index ( $TOI$ ). DSK=druckadjustierte statische Kompression, \*= $p<0,05$ ; \*\*= $p<0,01$ ; \*\*\*= $p<0,001$

Wie in Abbildung 32 dargestellt, nahm mit Länge der Kompressionsdauer die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins ( $O_2Hb$ , Abbildung 32 A) bis 60 min DSK um  $10,5 \mu\text{mol/L}$  [ $5,9 - 17,1 \mu\text{mol/L}$ ] zu, verglichen zu den Ausgangswerten ( $p<0,05$ ), und fiel 10 min nach Beendigung der DSK auf Werte ab, die signifikant  $4,0 \mu\text{mol/L}$  [ $2,4 - 5,7 \mu\text{mol/L}$ ] über dem Ausgangsniveau lagen ( $p<0,05$ ). Das desoxygenierte Hämoglobin ( $HHb$ , Abbildung 32 B) fiel mit Beginn der DSK signifikant ab auf bis zu  $-4,1 \mu\text{mol/L}$  [ $-5,9 - -0,5 \mu\text{mol/L}$ ] unter dem Ausgangswert ( $p<0,05$ ) und blieb während der gesamten 90 min bei ähnlich niedrigen Konzentrationen. Die Konzentration des totalen Hämoglobins ( $THb$ , Abbildung 32 C) stieg zum 60-min Zeitfenster hin (nicht-signifikant) auf Werte um  $4,7 \mu\text{mol/L}$  [ $1,3 - 13,3 \mu\text{mol/L}$ ] über dem Ausgangsniveau, wo sie in

etwa auch noch 10 min nach Beendigung der DSK lag. Diese Entwicklungen gingen konsequenterweise mit einer signifikanten und für die Dauer der DSK anhaltenden Zunahme der Gewebesauerstoffsättigung einher. Diese Zunahme trat innerhalb von 5 min ( $p < 0,05$ ), Abbildung 32 D) auf, erreichte nach 90 min den höchsten Wert mit +8,9 % [+5,2 – 13,7 %] und fiel nach Beendigung der DSK auf Werte ab, die 3,6 % [-0,6 – 5,1 %] signifikant ( $p < 0,05$ ) über dem Ausgangsniveau lagen.

Sowohl in der getrennten Betrachtung von drei unterschiedlich langen DSK-Interventionen wie auch in der detaillierteren Betrachtung der 90-minütigen DSK war zusammenfassend eine Zunahme des  $O_2Hb$  mit steigender Kompressionsdauer zu sehen. Gleichzeitig kam es zu signifikanter Abnahme des lokalen HHb, welche zwischen 5 und 90 min DSK nicht signifikant stärker oder schwächer wurde. In Folge der signifikanten Zunahme des  $O_2Hb$  und der signifikanten Abnahme des HHb kam es zu einer signifikanten Zunahme der Gewebeoxygenierung, bei keiner signifikanten Veränderung der Konzentrationen des totalen Hämoglobins. In den folgenden Abbildung 33 und Abbildung 34 werden analog zu Abbildung 31 und Abbildung 32 die Verläufe der vier Basisvariablen, diesmal unter Kontrollbedingungen, dargestellt.

Darstellung der NIRS-abgeleiteten Verläufe der Basisvariablen unter Kontrollbedingungen

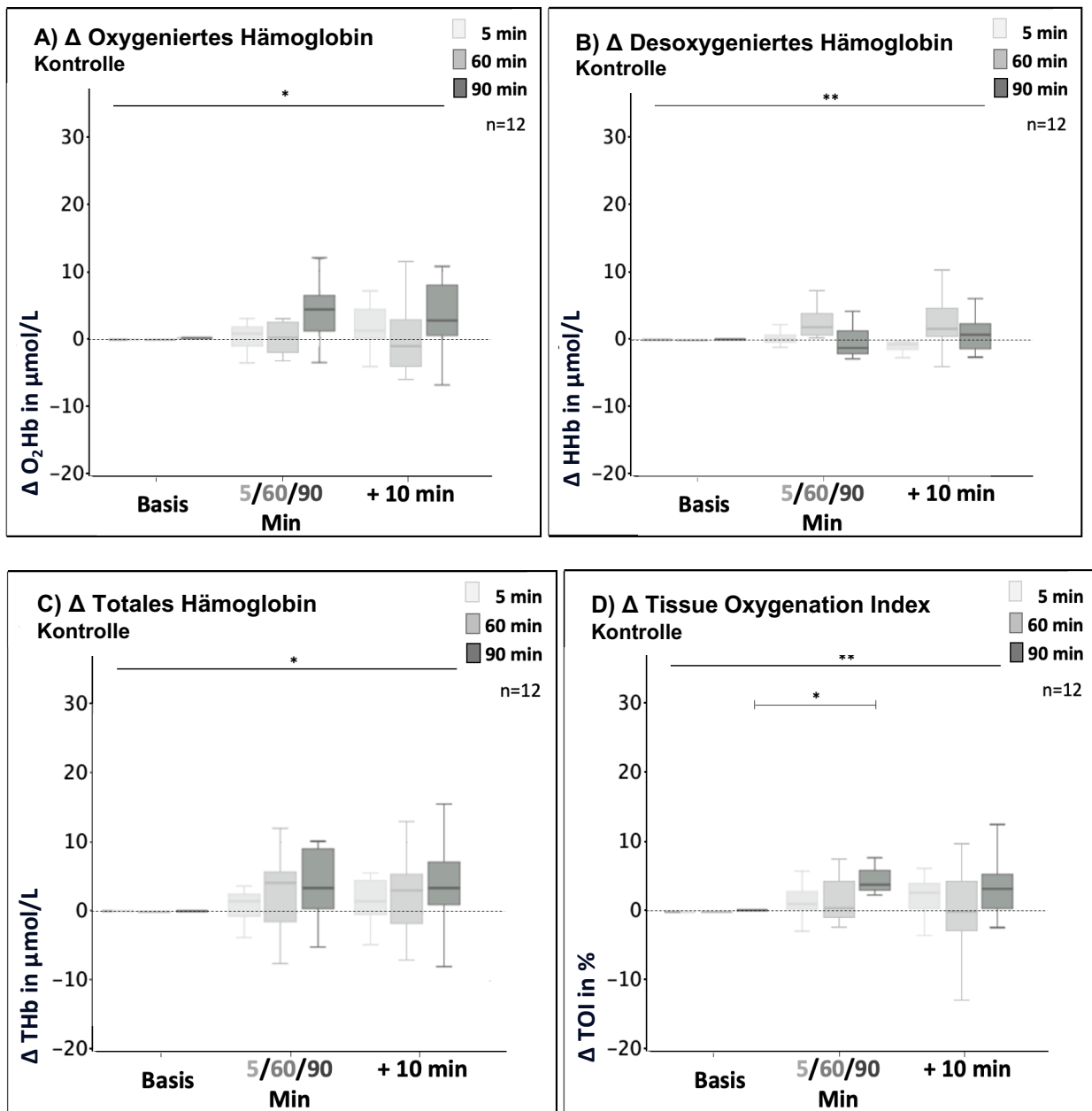


Abbildung 33) 5, 60 und 90 min Kontrollbedingungen

Absolute Veränderungen der Mediane der 120 Sek. Zeitfenster jeweils zum Zeitpunkt 0, nach 5 min (hellgrau), 60 min (mittelgrau) und 90 min Kontrollbedingungen (dunkelgrau) und 8-10 min nach Lösen der kontralateralen DSK; jeweils bei zwölf Proband\*innen. **A)** Oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI). DSK=druckadjustierte statische Kompression. \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

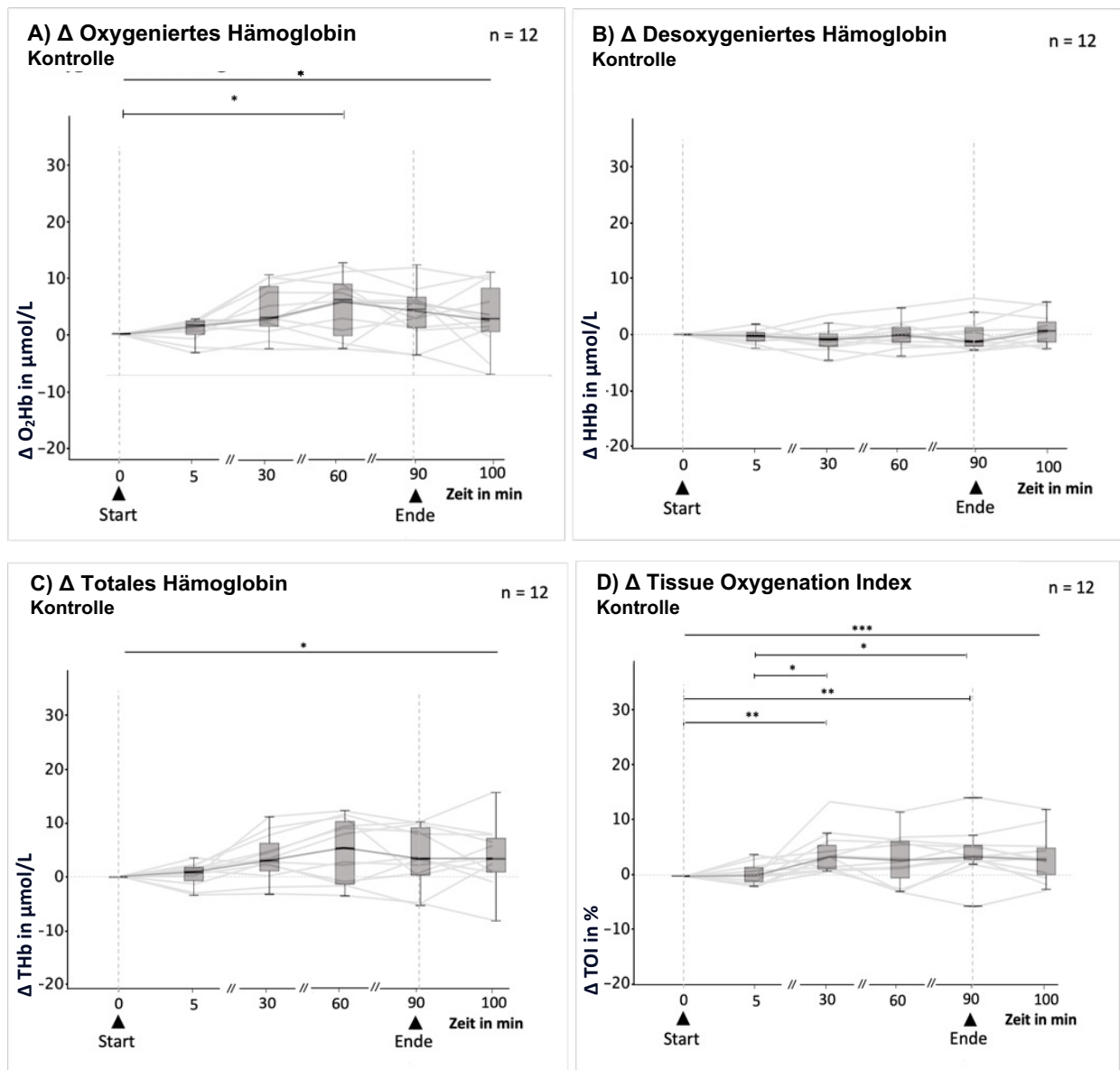


Abbildung 34) 90 min Kontrollbedingungen: Detaillierter Verlauf der vier Basisvariablen Absolute Veränderungen der Mediane von 120 Sek. Zeitfenstern jeweils Zum Zeitpunkt 0 (=Start), nach 5, 30, 60 und 90 min Kontrollbedingungen und 10 min nach Lösen der kontralateralen DSK (=Ende); jeweils bei zwölf Proband\*innen (hellgraue Linie) und als medianer Verlauf (dunkle Linie) **A)** Oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI). DSK=druckadjustierte statische Kompression, \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

Ergänzend zu dem direkten intraindividuellen Vergleich der Verläufe unter Interventionsbedingungen (60 min DSK) und Kontrollbedingungen in Abbildung 29 wurden in Abbildung 33 die longitudinalen Verläufe der Kontrollhände (während der kontralateralen 5, 60, und 90-minütigen DSK) dargestellt. Abbildung 34 ergänzt diese durch detailliertere Verläufe unter Kontrollbedingungen während der längsten kontralateralen DSK von 90 min. Abbildung 33 zeigt, dass sich die zentralen Tendenzen der Zeitfenster unter Kontrollbedingungen signifikant unterscheiden (Friedman,  $p < 0,05$ ). Vergleicht man die 120-sekündigen Zeitfenster innerhalb oder

zwischen der 5, 60 und 90 min Kontrollbedingungen, so fällt auf, dass es lediglich innerhalb des Verlaufs der Gewebeoxygenierung nach 90 min (Abbildung 33 D) zu signifikanten Veränderungen kam ( $p < 0,05$ ). Abbildung 34 A) zeigt zusätzlich dazu auch einen signifikanten Anstieg des  $O_2Hb$  nach 60 min, verglichen zu den Ausgangsbedingungen ( $p < 0,05$ ). Während das HHb (Abbildung 34 B) und das THb (Abbildung 34 C) im Verlauf der 90 min Kontrollbedingungen weder signifikant zu- oder abnahmen, kam es währenddessen zu signifikanten Zunahmen der Gewebeoxygenierung ( $p < 0,05$ ).

Zusammengefasst gab es auch unter Kontrollbedingungen signifikante Veränderungen. Diese waren vorrangig im Verlauf der Gewebeoxygenierung nach 90 min zu beobachten. Zu beachten gilt, dass die Kontrollbedingungen während der kontralateralen DSK abgeleitet wurden.

#### **4.3.4 Deskriptive Analyse der Reaktionen 120 Sek. nach Start/Ende der DSK**

Da die Zeitfenster nach Beginn und nach Beendigung der DSK (=Zeitfenster II und IV, siehe Abbildung 23) für die kurzfristige physiologische Reaktion besonders interessant waren, wurde eine orientierende explorative Analyse mit hoher zeitlicher Auflösung durchgeführt, die in den folgenden Abbildung 35 jeweils zum Start und Ende der 90-minütigen DSK dargestellt werden. Ziel dieser Auswertung war die Beschreibung von Trends und Muster nach Start und Ende der DSK, ohne spezifische Hypothesen zu testen und Signifikanzen anzugeben. In Tabelle 12 werden die Quantifizierungen der jeweiligen Zeiträume bis zum Erreichen der gezeigten Maxima/Minima nach Start/Ende der DSK dargestellt.

## Deskriptive Analyse des Zeitfensters II (120 Sek. nach Start der DSK):

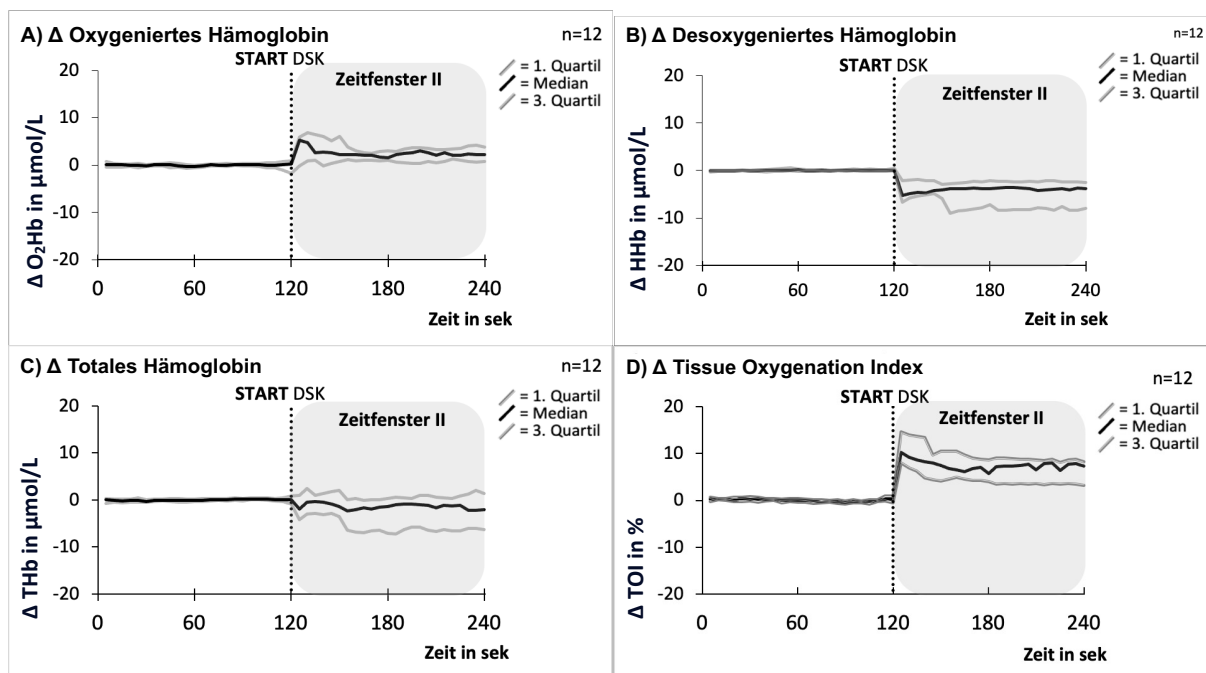


Abbildung 35) Verlauf unmittelbar nach Start einer 90-minütigen DSK  
 Geglättete (als Median von 5-Sek.-Zeitfenstern) Kurven von 120 Sek. vor Start bis 120 Sek. nach Start der druckadjustierten statischen Kompression (DSK). Zu sehen sind das 1. und 3. Quartil (graue Linien) und der Median (schwarze Linie) aus den Daten von zwölf Proband\*innen. **A)** Oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI)

Das oxygenierte Hämoglobin ( $O_2Hb$ , Abbildung 35) A) wies wenige Sek. nach Start der DSK Maxima auf, welche sich ebenfalls nach ca. 10-20 Sek. wieder auf einen leicht über dem Ausgangsniveau liegenden Wert einpendelten. Das desoxygenierte Hämoglobin (HHb, in Abbildung 35) B) sank wieder innerhalb weniger Sek. unter den Ausgangszustand. Das totale Hämoglobin ( $O_2Hb+HHb=TH$ , Abbildung 35) C) fiel mit wenigen Sekunden Verzögerung zum Start der DSK leicht unter das Niveau der Ausgangswerte. Die Gewebesauerstoffsättigung (TOI, Abbildung 35) D) stieg unmittelbar nach Beginn der DSK an. Dabei wurden nach wenigen Sek. bereits Maxima erreicht, die sich nach etwa 20 Sek. auf ein konstantes, etwas niedrigeres Niveau einpendelten, welches deutlich über den Ausgangswerten lag. Die exakten Zeiträume bis zum Erreichen dieser Maxima und Minima nach Start der DSK wurden in Tabelle 12 zusammengefasst.



## Deskriptive Analyse des Zeitfensters IV (120 Sek. nach Ende der DSK):

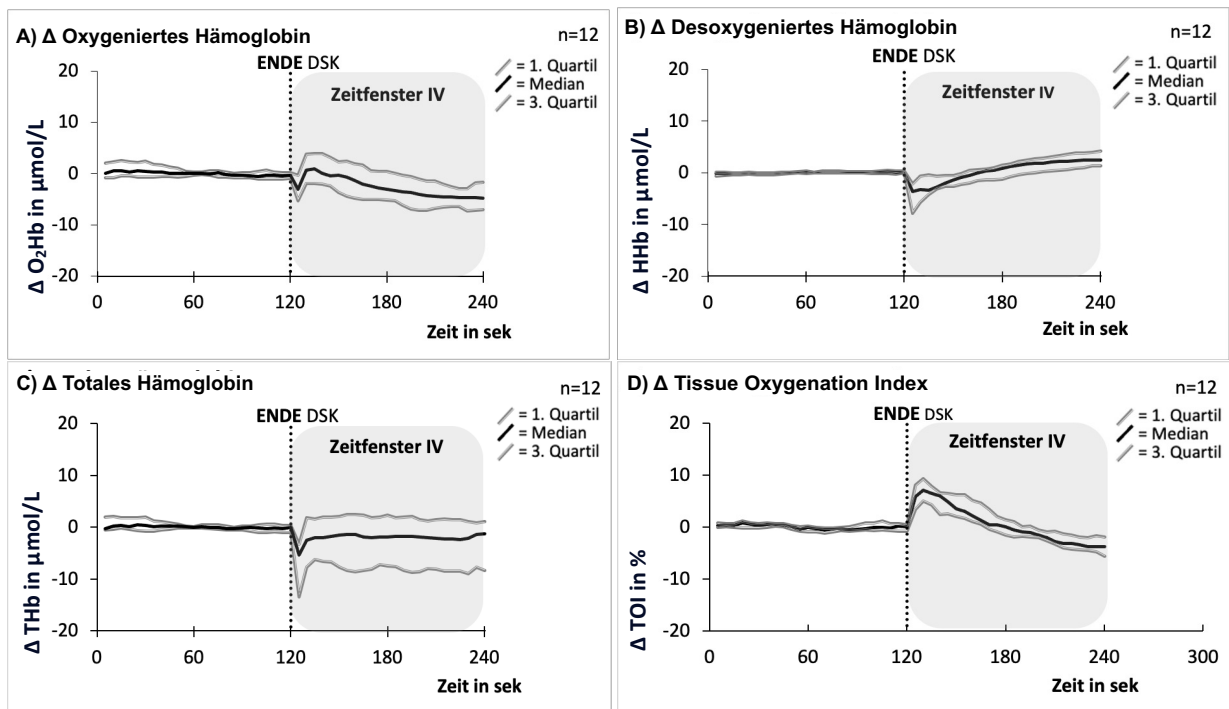


Abbildung 36) Verlauf unmittelbar nach Ende einer 90-minütigen DSK  
 Geglättete (als Median von 5-Sek.-Zeitfenstern) Kurven von 120 Sek. vor Ende bis 120 Sek. nach Ende der druckadjustierten statischen Kompression (DSK). Zu sehen sind das 1. und 3. Quartil (graue Linien) und der Median (schwarze Linie) aus den Daten von zwölf Proband\*innen. **A)** Oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI)

Nach Beendigung der DSK kam es innerhalb der ersten Minute, nach einem kurzen Abfall, zu einem kurzen reaktiven Konzentrationsanstieg des oxygenierten Hämoglobins und folgendem Absinken auf Werte unterhalb des Niveaus während der DSK (Abbildung 36 A). Es war nach Beendigung der DSK ein rasches, innerhalb weniger Sek. einsetzendes Konzentrationsabfallen des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) zu erkennen (siehe Abbildung 36 B), welches innerhalb der ersten 2 min dann wieder auf Werte deutlich über dem Niveau während der DSK stieg. Das totale Hämoglobin (THb, Abbildung 36 C) fiel nach Beendigung der DSK zunächst stärker ab, um sich dann auf ein nach etwa 10-20 Sek. eingestelltes höheres Niveau, unterhalb der Werte während der DSK, einzupendeln. Getrieben von dem Anstieg des  $O_2Hb$  kam es nach Beendigung der DSK innerhalb der ersten Minute zu einem reaktiven Anstieg der Gewebeoxygenierung sowie einem anschließenden Absinken auf Werte unterhalb des Niveaus während der DSK (Abbildung 36 D).

Somit zeigen diese Daten, dass es nicht nur zu einem schnellen Anstieg der Gewebeoxygenierung (vgl. Abbildung 35) während der Intervention kam, sondern auch zu einem kurzzeitigen, noch stärkeren Anstieg unmittelbar nach Beendigung der Intervention. Die exakten Zeiträume bis zum Erreichen dieser Maxima und Minima nach Ende der DSK wurden in Tabelle

12 zusammengefasst. Alle gezeigten Effekte traten innerhalb weniger Sek. auf. Zur besseren physiologischen Einordnung wurde an dieser Stelle der Fokus auf die exakten Zeitintervalle gelegt, in welchen sich entsprechende Maxima (bei O<sub>2</sub>Hb/TOI nach Start/Ende der DSK) oder Minima (bei HHb und THb nach Start/Ende der DSK) befanden. Die folgende Tabelle 12 zeigt für jede Basisvariable das mediane Zeitfenster, in dem das maximale Ausmaß der Reaktionen auf den Start/das Ende der DSK lag.

*Tabelle 12) Dauer bis zum Erreichen eines maximalen Ausschlags nach Start und Ende einer 90-minütigen DSK*

*Mediane Zeitintervalle, in denen jeweils der maximale Ausschlag nach oben (O<sub>2</sub>Hb und TOI) bzw. nach unten (HHb und THb) nach Start der DSK und nach Ende der DSK lag. 0-5 Sek. = MAX/MIN im ersten 5-Sek.-Zeitfenster; 6-10 Sek. = MAX/MIN im zweiten 5-Sek.-Zeitfenster; 11-15 Sek. = MAX/MIN im dritten 5-Sek.-Zeitfenster, O<sub>2</sub>Hb = Oxygeniertes Hämoglobin, HHb = Desoxygeniertes Hämoglobin, THb = totales Hämoglobin, TOI = Tissue Oxygenation Index; DSK=druckadjustierte statische Kompression, MAX=Maximum, MIN=Minimum*

<b>NIRS-Messgröße</b>	<b>Dauer bis MAX/MIN nach <u>Start</u> der DSK</b>	<b>Dauer bis MAX/MIN nach <u>Ende</u> der DSK</b>
O <sub>2</sub> Hb	11-15 Sek.	11-15 Sek.
HHb	0-5 Sek.	0- 5 Sek.
THb	0-5 Sek.	0-5 Sek.
TOI	6-10 Sek.	6-10 Sek.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle Effekte der DSK 0-15 Sek. nach Start der DSK begannen und auch das Ende der DSK einen unmittelbaren (nach 0-15 Sek. eintretenden) Effekt hatte. Zur besseren physiologischen Einordnung der jeweiligen Amplitudenhöhen, wurden die hier aufgetretenen Gewebeoxygenierungs-Zunahmen und -abnahmen im Kapitel 4.3.6 mit TOI-Veränderungen bei postokklusiven reaktiven Hyperämien verglichen.

#### **4.3.5 Abgrenzung der DSK-Effekte von einer venösen Rückstauung**

Zur Abgrenzung der DSK-Effekte von einer venösen Rückstauung wurden die Ergebnisse der fünfminütigen DSK denen einer milden venösen Stauung gegenübergestellt (siehe Abbildung 37). Damit sollte die Annahme anderer Arbeitsgruppen, wonach eine lokale Kompression mit einem „Abschnüren der Mikrozirkulation“ einhergehen könnte (35, 36, 38, 42, 43), geprüft werden. Im Gegensatz zu der arteriellen Okklusion, wie sie im Rahmen von VOT zur Validierung der NIRS-Lokalisation oder Bestimmung der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit durchgeführt wurden (siehe 3.3.3.2 und 3.3.5), waren die Kompressionsdrücke bei dieser Form der Kompression

deutlich geringer: Es wurde eine venöse Kompression mit 30 mmHg, am Handgelenk über 5 min in Druckbereichen ähnlich der DSK, bei 8 Proband\*innen erzeugt. Anschließend wurden die resultierenden Effekte während dieser Intervention mit den Effekten der fünfminütigen DSK verglichen: Vor, während und 8 bis 10 min nach Kompression bezogen auf O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und TOI, siehe Abbildung 37.

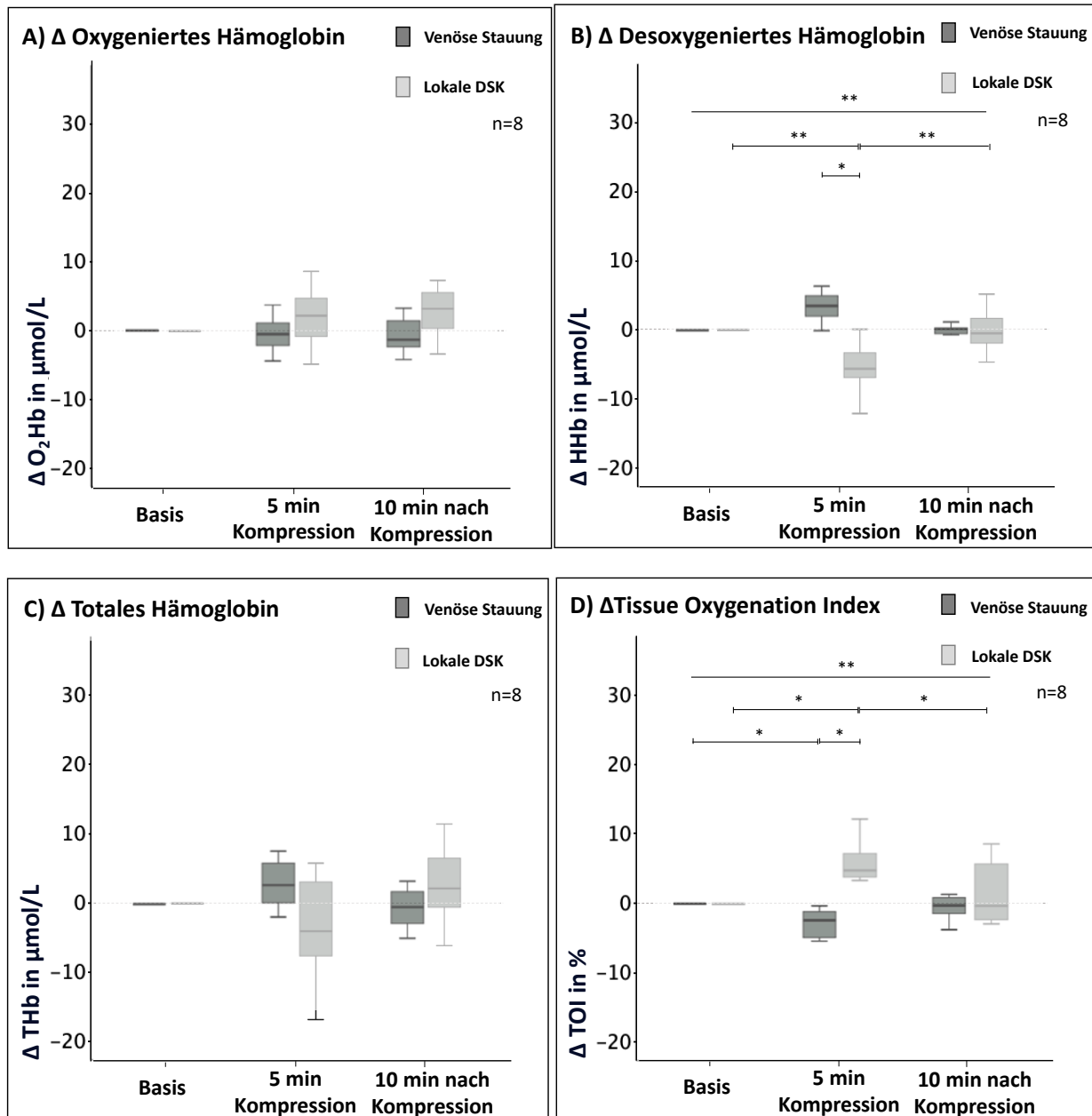


Abbildung 37) fünfminütige venöse (Rück-)Stauung verglichen zur lokalen DSK  
 Absolute Veränderungen der Mediane aus den Zeitfenstern 120 Sek. vor Start (=Basis), 120 Sek. vor Ende und 8-10 min nach einer venösen Stauung = der Hand proximal vorgelagerten Kompression (dunkelgrau) und zum Vergleich der DSK (hellgrau); Dargestellt aus den Messwerten von acht Proband\*innen; **A)** Oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) **B)** Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) **C)** Totales Hämoglobin (THb) **D)** Gewebesauerstoffsättigung als Tissue Oxygenation Index (TOI), DSK=druckadjustierte statische Kompression; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

Der Abbildung 37 B) ist zu entnehmen, dass eine venöse Stauung zu einem signifikant höheren Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins (Anstieg des HHb um 3,5  $\mu\text{mol/L}$  [2,0 – 5,1  $\mu\text{mol/L}$ ]) im Vergleich zur DSK führte ( $p < 0,05$ ), wo es im Vergleich zum Ausgangswert zu einem signifikanten Abfall des HHb um -5,6  $\mu\text{mol/L}$  [-7,0 – -2,7  $\mu\text{mol/L}$ ] kam ( $p < 0,01$ ). Es kam dadurch getrieben zu einer signifikanten Reduktion der Gewebeoxygenierung während der venösen Stauung (TOI; um 2,3 % [-4,9 – -1,1 %];  $p < 0,05$ , Abbildung 37 D), was ebenfalls im Gegensatz zur DSK stand, die eine signifikante Steigung der Gewebeoxygenierung (um 4,9 % [3,7 – 8,0 %],  $p < 0,05$ ) verursachte. Die Konzentrationsveränderungen des oxygenierten Hämoglobins und des totalen Hämoglobins unterschieden sich nicht signifikant während beider Interventionen. Auf weitere Versuche wurde wegen der erwarteten und eindeutigen Effekte bezogen auf das desoxygenierte Hämoglobin und der Sauerstoffsättigung verzichtet. Während und nach der venösen Stauung am Handgelenk zeigten sich bei der kontralateralen Seite keine signifikanten Veränderungen der vier Basisvariablen. Auf eine Darstellung dieser Verläufe wurde verzichtet. Aus den entgegengesetzten Einflüssen auf die Gewebeoxygenierung und das desoxygenierte Hämoglobin ließ sich ableiten, dass eine DSK grundlegend andere Einflüsse auf das Gewebe erzeugt als eine venöse Stauung.

#### **4.3.6 Bestimmung der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit und Korrelation mit den Effekten der DSK auf die lokale Gewebeoxygenierung**

Nachdem zuvor vaskuläre Okklusionstests (VOT) eingesetzt wurden, um die Validierung einer NIRS-Messlokalisation in der Handinnenfläche durchzuführen (siehe in Kapitel 3.3.3.2 und 4.2.2), wurden die VOT hier genutzt, um die (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten im Gefäßgebiet der Hand bei gesunden Proband\*innen zu quantifizieren (siehe Kapitel 1.2.4). Daneben diente diese Messreihe dazu Referenzwerte für die (mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit gesunder, junger Menschen für Folgearbeiten zu ermitteln.

Außerdem wurde erstmalig eine Korrelation zwischen den Effekten der DSK auf die lokale Gewebeoxygenierung mit den intraindividuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeiten untersucht.

##### Bestimmung der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten

In der Tabelle 13 wurden die Veränderungen des Tissue Oxygenation Index im Rahmen der VOT von denselben zwölf Proband\*innen dargestellt, bei denen auch die DSK durchgeführt wurde. Aus den zugrundeliegenden Daten wurden zudem Entsättigungs- und Reperfusionraten gebildet. Die VOT fanden unabhängig von der DSK mit einer NIRS-Ableitung in der Handinnenfläche statt (siehe Kapitel 3.3.5).

Tabelle 13) Ergebnisse der vaskulären Okklusionstests bei zwölf kardiovaskulär-gesunden, jungen Proband\*innen

Die Variablen Basiswert, Minimum, Maximum, Entsättigungsrate und 10s-Reperfusionrate und Fläche unter der Kurve wurden aus den Rohdaten des Tissue Oxygenation Index (TOI) errechnet und als Median [+Interquartilsabstand (IQA)] aus den Werten aller zwölf Proband\*innen angegeben.

<b>Vaskuläre Okklusionstests (n=12)</b>	<b>Median [IQA]</b>
Basiswert TOI (in %)	55,3 [48,4 – 56,2]
Minimum TOI (in %)	26,3 [21,2 – 30,2]
Maximum TOI (in %)	78,1 [74,7 – 83,5]
Entsättigungsrate (in % * Sek <sup>-1</sup> )	-0,11 [-0,12 – -0,09]
10s-Reperfusionrate (in % * Sek <sup>-1</sup> )	4,7 [3,9 – 5,2]
Fläche unter der Kurve (in %*Sek <sup>-1</sup> )	2229,0 [1819,5 – 2561,5]

Tabelle 13 zeigt eine starke Abnahme des medianen TOI von 55,3 % [48,4 – 56,2 %] auf 26,3 % [21,2 – 30,2 %] während der Okklusion, gefolgt von der postokklusiven reaktiven Hyperämie auf 78,1 % [74,7 – 83,5 %] nach der vierminütigen Okklusion. Diese etwa 50-%ige TOI-Zunahme nach Beendigung einer arteriellen Okklusion ist signifikant ausgeprägter als die etwa 10-%ige TOI-Zunahme nach Beendigung einer DSK ( $p < 0,001$ , siehe Kapitel 4.3.4). Die Maxima und Minima der VOT können, ebenso wie die Entsättigungsrate während und die Reperfusionrate nach der Okklusion, als Referenzwerte für die (mikro)vaskuläre Endothelfunktion gesunder, junger Proband\*innen genutzt werden.

#### Korrelation der DSK- und VOT-Ergebnisse

Wie in Kapitel 1.2.2 erläutert, kann die Endothelfunktion eines Menschen durch äußere Einflüsse wie Alter (50-52), Rauchen (64, 65) oder einer Chemotherapie (116, 117) verändert werden. Weil die klinische Zielgruppe einer lokalen Kompression von solchen Faktoren betroffen sein könnte, sollte geprüft werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den Effekten der DSK auf die Gewebeoxygenierung und der individuellen Endothelfunktion eines Menschen gibt. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit bzw. der postokklusiven reaktiven Hyperämie und den Effekten der am selben Tag durchgeführten DSK auf die Gewebeoxygenierung getestet. Hierzu wurde die 10-Sekunden-Reperfusionrate, die Fläche unter der TOI-Kurve sowie der Wert der maximalen Sauerstoffsättigung (TOI) in den ersten 2 min nach Beendigung der vaskulären Okklusion betrachtet. Diese VOT-Variablen (genaue Definitionen in Kapitel 1.2.4 und 3.3.3.2) charakterisieren die postokklusiv reaktive Hyperämie und damit die mikrovaskuläre Reaktion eines Probanden/einer Probandin auf eine

(bzw. die Beendigung einer) vierminütigen, arteriellen Okklusion. Die genannten VOT-Variablen eignen sich besonders gut für die Korrelationstests (besser als VOT-Baseline, -Minimum und Entsättigungsrate), weil die 10-Sekunden-Reperfusionrate Hinweise auf die Reaktionszeit gibt, während die maximale Sauerstoffsättigung und die Fläche unter der Kurve das Gesamtausmaß der mikrovaskulären Reaktion und damit die Intaktheit der Endothelfunktion beschreibt. (50-58) Diese VOT-Variablen wurden mit der Sauerstoffsättigung nach 5, 30, 60 und 90 min DSK sowie der Fläche unter der Kurve nach Beendigung dieser 90-minütigen DSK verglichen. Die Ergebnisse dieser Korrelationstests wurden in Tabelle 14 dargestellt.

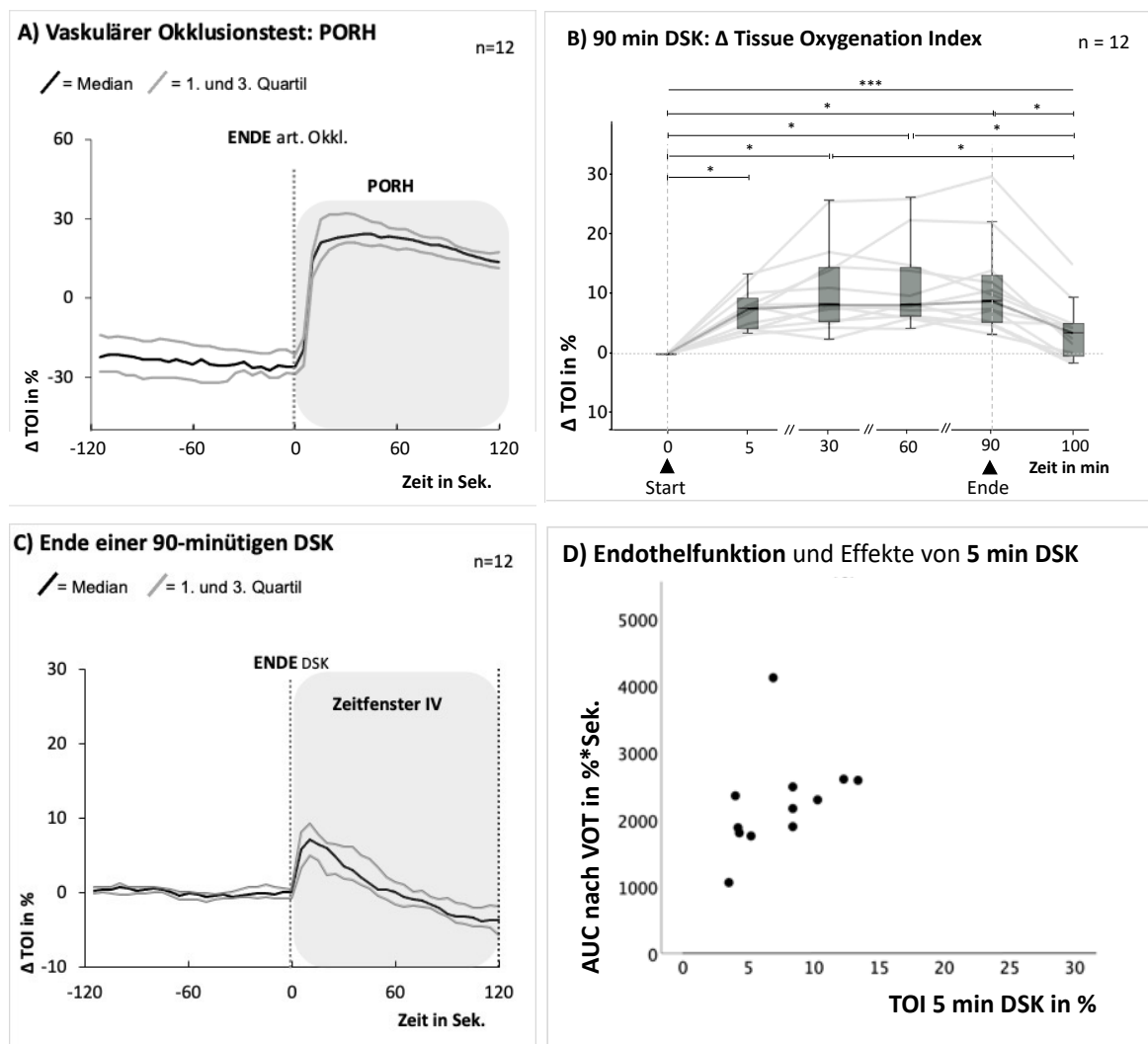
*Tabelle 14) Korrelation der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten mit den DSK-Effekten*  
*Korrelationstest zwischen den medianen TOI-Werten der 120-Sek.-Zeitfenster am Ende einer 5-, 30-, 60-, und 90-minütiger DSK (alle Daten aus der 90-minütigen DSK) sowie der Fläche unter der TOI-Kurve (engl.: Area under the curve, AUC) in den ersten 10 Sek. nach 90-minütiger DSK und der 10-Sekunden-TOI-Reperfusionrate, dem maximalen TOI und der Fläche unter der TOI-Kurve in den 120 Sek. nach einem VOT. Diese drei Variablen markieren das Ausmaß der postokklusiven reaktiven Hyperämie. Maximum definiert als Median aus größtem Messwert +/- 2 Sek. während der 120 Sek. nach Beendigung der supraarteriellen Okklusion. \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001, TOI=Tissue Oxygenation Index, VOT=Vaskulärer Okklusionstest, DSK=druckadjustierte statische Kompression*

Spearman		TOI 5 min DSK	TOI 30 min DSK	TOI 60 min DSK	TOI 90 min DSK	AUC <sub>TOI</sub> nach 90 min DSK
<b>Reperfusionrate<sub>TOI</sub> – nach VOT</b>	Korrelations- koeffizient	0,481	<b>0,649*</b>	0,471	0,316	<b>0,653*</b>
	Signifikanz	0,114	<b>0,022</b>	0,122	0,317	<b>0,021</b>
<b>Maximum<sub>TOI</sub> – nach VOT</b>	Korrelations- koeffizient	<b>0,655*</b>	<b>0,804**</b>	<b>0,606*</b>	0,399	<b>0,678*</b>
	Signifikanz	<b>0,021</b>	<b>0,002</b>	<b>0,037</b>	0,199	<b>0,015</b>
<b>Fläche unter der Kurve<sub>TOI</sub> – nach VOT</b>	Korrelations- koeffizient	<b>0,613*</b>	<b>0,79**</b>	<b>0,602*</b>	0,364	<b>0,650*</b>
	Signifikanz	<b>0,034</b>	<b>0,002</b>	<b>0,038</b>	0,245	<b>0,022</b>

Aus Tabelle 14 geht hervor, dass die individuellen Maxima der Gewebeoxygenierung und die Fläche unter der Kurve (im Rahmen der VOT, Maße für die individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten) signifikant mit den Anstiegen der Gewebeoxygenierung nach 5 min ( $p<0,05$ ), 30 min ( $p<0,01$ ) und 60 min ( $p<0,05$ ) DSK sowie mit der Fläche unter der Kurve (AUC) nach Beendigung der 90-minütigen DSK ( $p<0,05$ ) korrelierten. Die Korrelation war für die Gewebeoxygenierung zum Ende der 90-minütigen DSK nicht sichtbar. Die Reperfusionrate nach Beendigung der arteriellen Okklusion im Rahmen der VOT korrelierte signifikant mit der Gewebeoxygenierung nach 30 min DSK ( $p<0,05$ ) sowie der Fläche unter der Kurve nach Beendigung der 90-minütigen DSK ( $p<0,05$ ), nicht aber mit der Gewebeoxygenierung nach 5, 60 und 90 min. Es gab keine Korrelationen zwischen den PORH-Parametern und den Effekten einer

DSK auf das die Gewebesauerstoffsättigung acht bis zehn Minuten nach der DSK (auf diese Darstellung wurde verzichtet).

Ergänzend hierzu werden in Abbildung 38 die Gewebesauerstoffsättigung/TOI-Verläufe der postokklusiven reaktiven Hyperämie im Rahmen der VOT (A) sowie die TOI-Verläufe während (B) und nach (C) 90-minütigen DSK-Interventionen dargestellt. Die TOI-Fläche unter der Kurve quantifiziert die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit der gesunden Proband\*innen und damit indirekt die Endothelfunktion. Abbildung 38 D-G zeigt in Streudiagrammen die jeweiligen Zusammenhänge dieser Fläche unter der Kurve mit den Gewebesauerstoffsättigung/TOI-Veränderungen durch 5 min DSK (D), 30 min DSK (E), 60 min DSK (F) und der Fläche unter der Kurve nach 90 min DSK (G), die jeweils signifikant miteinander korrelieren (siehe Tabelle 14).



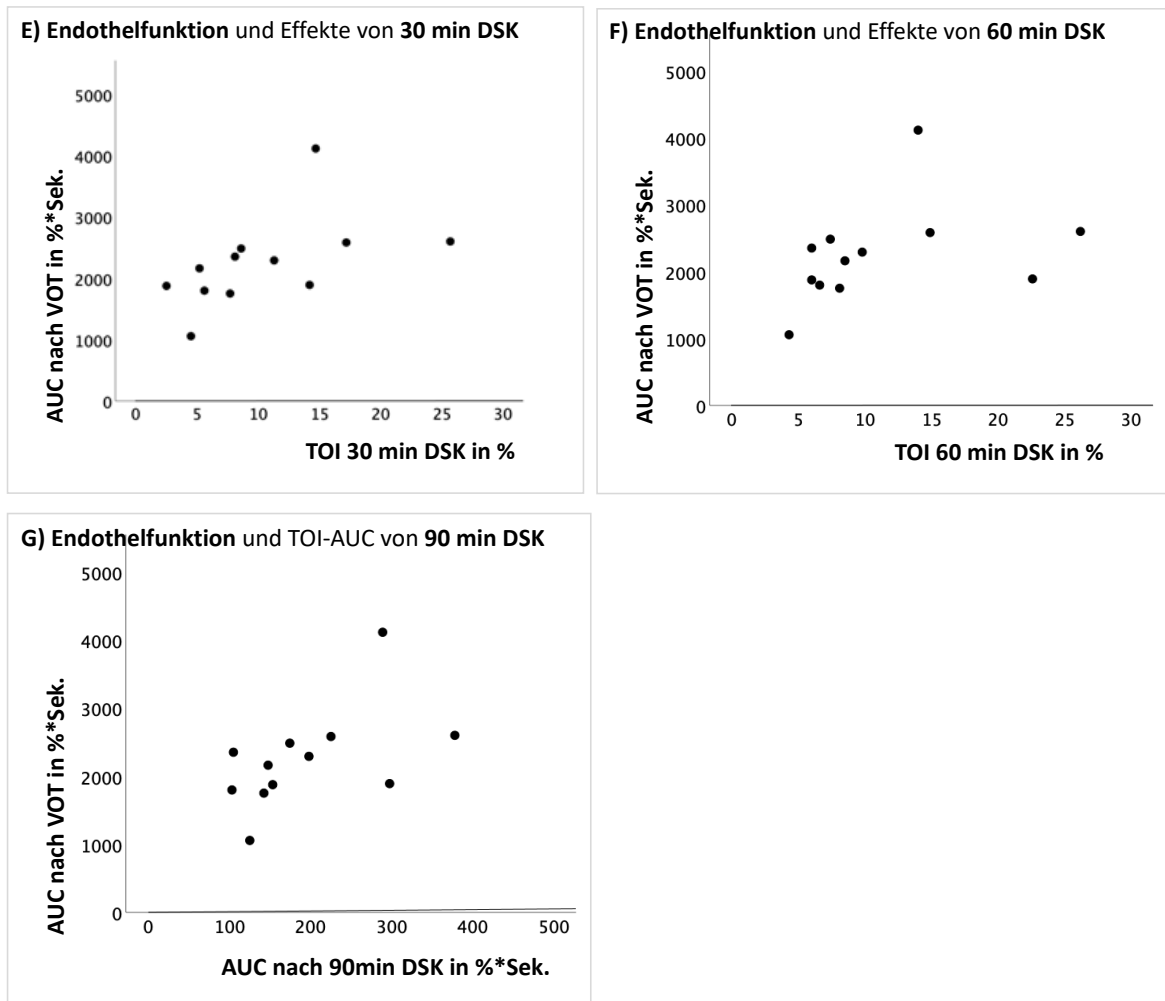


Abbildung 38) Korrelation der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeiten mit den DSK-Effekten auf die Gewebeoxygenierung

A) Gewebeoxygenierung(=TOI)-Verlauf unmittelbar nach Ende eine 4-minütigen arteriellen Okklusion = postokklusive reaktive Hyperämie (PORH) im Rahmen eines vaskulären Okklusionstests (VOT), stellvertretend für die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit und die Endothelfunktion der gesunden Proband\*innen (Geglättete, als Median von 5-Sek.-Zeitfenstern), Kurven von 120 Sek. vor Ende bis 120 Sek. nach Ende der arteriellen Okklusion). Zu sehen sind das 1. und 3. Quartil (graue Linien) und der Median (schwarze Linie) aus den Daten von zwölf Proband\*innen. TOI=Tissue Oxygenation Index

B) Gewebeoxygenierung(=TOI)-Verlauf während einer 90-minütigen DSK. Absolute Veränderungen der Mediane von 120 Sek. Zeitfenstern jeweils vor Beginn einer DSK, nach 5, 30, 60 und 90 min DSK und 10 min nach Lösen der DSK; jeweils bei zwölf Proband\*innen (hellgraue Linie) und als medianer Verlauf (dunkle Linie), DSK=druckadjustierte statische Kompression. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ,

C) Gewebeoxygenierung(=TOI)-Verlauf unmittelbar nach Ende einer 90-minütigen DSK (Geglättete, als Median von 5-Sek.-Zeitfenstern) Kurven von 120 Sek. vor Ende bis 120 Sek. nach Ende der druckadjustierten statischen Kompression (DSK). Zu sehen sind das 1. und 3. Quartil (graue Linien) und der Median (schwarze Linie) aus den Daten von zwölf Proband\*innen.

D-G) Grafische Darstellung des Verhältnisses der Endothelfunktion und der Effekte der DSK auf die Gewebeoxygenierung. Streudiagramme aus Verhältnissen jeweils zwischen der Fläche unter der Gewebeoxygenierung(=TOI)-Kurve (AUC, von engl. Area under the curve) der 120 Sek. nach vaskulären Okklusionstests (VOT) und D) den medianen TOI-Werten der 120-Sek.-Zeitfenster am Ende einer fünfminütigen DSK / E) 30-minütigen DSK / F) 60-minütigen DSK sowie G) der Fläche unter der TOI-Kurve in den ersten 10 Sek. nach 90-minütiger DSK.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es signifikante Korrelationen zwischen den Reaktionen des mikrovaskulären Gewebes auf eine vierminütige arterielle Okklusion und den



intraindividuellen Effekten auf eine DSK gab. Von den betrachteten Parametern der PORH nach arterieller Okklusion korrelierten vor allem der maximale TOI-Ausschlag sowie die TOI-Fläche unter der Kurve, und damit die zwei Parameter, die das Ausmaß der PORH beschreiben, mit den Effekten nach 5, 30 und 60 min DSK (siehe Streudiagramme in Abbildung 38 D-F). Im Gegensatz hierzu korrelierte das Ausmaß der Reaktion nach arterieller Okklusion nicht mehr mit Effekten einer noch längeren, in dem Fall 90-minütigen, DSK auf die Gewebeoxygenierung. Eine Voraussetzung für eine intakte Endothelfunktion ist unter anderem eine gute mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit. Weil die Effekte einer fünf- bis 60-minütigen DSK auf die Gewebeoxygenierung hiermit korrelieren, nicht aber die Effekte einer 90-minütigen DSK auf die Gewebeoxygenierung, konnten hieraus Hinweise für eine Entkopplung des Zusammenhangs von Endothelfunktion/mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit und den intraindividuellen Effekten der DSK auf die Gewebeoxygenierung gewonnen werden. Dieser Zusammenhang der Effekte nach Beendigung der DSK und der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit bestand jedoch nur für die Zeit unmittelbar (120-Sec.-AUC) nach der 90-minütigen DSK, was durch die Beobachtung gestützt wurde, dass es KEINE Korrelationen zwischen den PORH-Parametern und den Effekten einer fünf-, 60 und 90-minütigen DSK auf das TOI acht bis zehn Minuten nach der DSK gab.

#### **4.4 Subjektive Beurteilung der DSK im Vergleich zu zwei OP-Handschuhen in Untergröße**

Um das subjektive Wohlbefinden bzw. negative Empfindungen (Sensibilitätsverlust, Bewegungseinschränkung, Schwitzen, Druck, Schmerzen) durch die Produkte der DSK mit der Kompression durch zwei OP-Handschuhe in Untergröße zu vergleichen, wurden diese fünf Qualitäten von zwölf Proband\*innen mittels visuellen Analogskalen (VAS) von 0 (sehr angenehm) bis 10 (sehr unangenehm) beurteilt. Die Tabelle 15 A) zeigt die Ergebnisse dieser Befragung. Angelehnt an andere Studien (35, 36, 41) wurden während dieser Arbeit auch 90-minütige Handkompressionen durchgeführt (siehe Kapitel 4.3.3). Hierzu wurden zwölf Proband\*innen während einer 90-minütigen OP-Handschuhkompression und einer 90-minütigen DSK bezüglich ihres subjektiven Wohlbefindens mit einer visuellen Analogskala (VAS) befragt. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 15 B) dargestellt.

*Tabelle 15) Beurteilung verschiedener, subjektiv empfundener Qualitäten*

*A) während eines 20-minütigen und B) während eines 90-minütigen Tragens von zwei übereinandergetragenen OP-Handschuhen (eine Nummer kleiner als empfohlen) und von der DSK-Intervention. Werte ergeben sich als Median aus der Beurteilung von zwölf Proband\*innen (Interquartilsabstand) und sind als  $x/10$  zu verstehen, wobei 0 eine maximal positive und 10 eine maximal negative Einschätzung der jeweiligen Qualität darstellt. DSK= druckadjustierte statische Kompression; \*= $p<0,05$ ; \*\*= $p<0,01$ ; \*\*\*= $p<0,001$*

#### A) 20 min Handkompression

Qualität	2 OP-Handschuhe	DSK	p-Wert
Sensibilitätsverlust	6,2 [5,2 – 7,2]	3,9 [2,3 – 5,6]	*
Bewegungseinschränkung	8,2 [7,0 – 8,6]	5,6 [4,1 – 7,1]	*
Schwitzen	7,6 [5,5 – 8,6]	1,7 [1,0 – 2,1]	**
Druck	7,7 [6,1 – 8,5]	4,6 [4,2 – 6,5]	*
Schmerzen	6,4 [2,2 – 7,1]	2,0 [0,8 – 2,6]	**

#### B) 90 min Handkompression

Qualität	2 OP-Handschuhe	DSK	p-Wert
Subjektive Beurteilung	7,5 [6,3 – 8,0]	6,0 [4,3 – 6,0]	**

Tabelle 15 A) zeigt, dass die Proband\*innen für die subjektiv-empfundene Qualität eine signifikant positivere Einschätzung während der 20-minütigen Kompression mittels DSK-Produkten angaben, verglichen mit einer Kompression durch zwei OP-Handschuhe in Untergröße ( $p < 0,05$  für Sensibilitätsverlust, Bewegungseinschränkung und Druck,  $p < 0,01$  für Schwitzen und Schmerzen). Alle fünf Qualitäten wurden während der 20-minütigen DSK positiver bewertet, als während der OP-Handschuh-basierten Kompression. Tabelle 15 B) zeigt, dass die zwölf Proband\*innen, die zu ihrem subjektiven Wohlbefinden während einer 90-minütigen OP-Handschuhkompression und DSK befragt wurden, im Median einen Tragekomfort in der OP-Handschuhkompression von 7,5/10 [6,3 – 8,0] verspürten, was signifikant negativer war verglichen mit der medianen Bewertung der DSK von 6,0 [4,3 – 6,0] ( $p < 0,01$ ). Die negativste Einschätzung der DSK stellte ebenfalls eine 6/10 dar, was sich von der am negativsten bewerteten Qualität während der 20-minütigen DSK („Bewegungseinschränkung“: 5,6/10) nicht stark unterschied. Im Rahmen dieser Befragungen gab es keine Hinweise auf Nebenwirkungen der DSK, die zu einem Abbruch der Intervention oder gar gesundheitlichen Schäden geführt haben.

Zusammengefasst bewerteten die 12 Proband\*innen die DSK in der 20-minütigen und 90-minütigen Anwendung wesentlich angenehmer – verglichen zu zwei OP-Handschuhen in Untergröße. In Hinblick auf die spätere Adhärenz der Patient\*innen während einer Kompressionstherapie, ist die Anwesenheit von starkem Sensibilitätsverlust, Bewegungseinschränkungen, Schwitzen, Druck und Schmerzen unvorteilhaft. Ein Weiterentwickeln und Evaluieren der DSK war somit sinnvoll.

## 5 Diskussion

Die lokale, statische Kompression wird in verschiedenen klinischen Bereichen angewendet (siehe Kapitel 1.1). Im Bereich der Prävention und Therapie einer CIPN ist die Kompressionstherapie Gegenstand aktueller Forschung. In 4 von 7 analysierten CIPN-Studien gab es Hinweise darauf, dass eine lokale Kompression der Hände mittels OP-Handschuhen zu einer nebenwirkungsarmen Vorbeugung der CIPN führen könnte. (35-38, 41, 118) Mit dem Ziel eines besseren Verständnisses von den Gewebefeffekten einer statischen Kompression, wurden lokale Veränderungen von Temperatur, Gewebeoxygenierung und Konzentrationen von oxygeniertem, desoxygeniertem und totalem Hämoglobin während der Kompression betrachtet. Diese Arbeit hatte darüber hinaus das Weiterentwickeln der OP-Handschuh-Kompression zu einer druckadjustierten statischen Kompression (kurz DSK) zum Ziel.

Es sind mehrere Schritte zur Entwicklung einer neuen Kompressionsform durchgeführt worden (siehe Kapitel 3.3.2). Im Mittelpunkt stand hierbei der iterative Vergleich zwischen der DSK und der herkömmlichen OP-Handschuhkompression, wie sie in einigen Studien zur Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie durchgeführt wurden (35, 36, 41), bezüglich der Kompressionsdrücke und der Einflüsse auf die Fingerkuppentemperatur. Anschließend wurde als Hauptbestandteil dieser Arbeit die Frage untersucht, inwieweit es unter einer DSK der Hände zu Veränderungen der Gewebeoxygenierung und der Hämoglobinkonzentrationen kommt (als Hinweise auf Veränderungen der Durchblutung, des Sauerstoffangebots und des metabolischen Sauerstoffbedarfs, siehe Kapitel 1.4.3.2 und 3.3.4). Methodisch wurden hierzu die Nahinfrarotspektroskopie und die Thermografie genutzt (siehe Kapitel 3.2.1). Dem vorgeschaltet waren Untersuchungen zur Validierung dieser Verfahren unter den hier umgesetzten Interventionen (siehe Kapitel 3.3.3). Im Anschluss folgten Vergleiche/Bezüge der NIRS-abgeleiteten Effekte der DSK zur intraindividuellen Endothelfunktion sowie einer venösen Rückstauung (siehe Kapitel 3.3.5). Die abschließende subjektive Beurteilung diente der Abschätzung von unangenehmen Nebenwirkungen dieser neuartigen Kompressionsform im Vergleich zur Kompression mit OP-Handschuhen (siehe Kapitel 3.3.6).

OP-Handschuhe wurden in einigen klinischen Arbeiten zur Testung eines protektiven Effekts auf die Entstehung und Ausprägung einer CIPN (35-38, 41, 118) genutzt. Diese Einmalprodukte schienen für diesen Zweck jedoch nicht sehr alltagstauglich, hygienisch oder umweltfreundlich. Es wurde als sinnvoll erachtet, eine stoffbasierte, industriell gefertigte, komfortablere und umweltschonendere Möglichkeit der Handkompression zu entwickeln. Die Ergänzung dieser Handschuhe mit einer palmaren Pelotte ging auf den geringen Druck in der Handinnenfläche

zurück, die für die Blutversorgung der Hand durch den Arcus Palmaris besonders wichtig ist (siehe Kapitel 1.3).

## **5.1 Diskussion von Entwicklung und Etablierung der Methodik**

Weil einige Methoden, die in dieser Pilotstudie angewandt wurden, zunächst standardisiert und validiert werden mussten, thematisiert Kapitel 5.1 zunächst die Diskussion dieser Methodikentwicklung. Im Kapitel 5.2 folgt die inhaltliche Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit.

### **5.1.1 Studiendesign, Fallzahlen und Versuchsdokumentation**

Die Studie in dieser Arbeit wurde experimentell und prospektiv mit präspezifischen primären und sekundären Endpunkten nach systematischer Literaturrecherche und -bewertung sowie entsprechender Lückenanalyse durchgeführt. Insbesondere die Durchführung und Auswertung von Druck-, Temperatur- und NIRS-/VOT-Untersuchungen wurde zuvor auf Grundlage bestehender Literatur systematisch analysiert.

Weil es sich jedoch um eine experimentelle Pilotstudie handelte, mussten einige Methoden aufgrund mangelnder vergleichbarer Studien zunächst entwickelt werden. Mit richtungsweisenden Experimenten wurde überprüft, welche Versuchsaufbauten sich eignen, um Effekte der DSK zu erkennen und mit welcher Effektstärke diese einhergehen. Zu Beginn wurde für alle Experimente eine angestrebte Fallzahl von 12 festgelegt. Eine Analyse, basierend auf statistischen Berechnungen der minimalen Fallzahl, wurde in dieser Arbeit noch nicht durchgeführt, um das schrittweise Entwickeln und iterative Anpassen der Methoden zu ermöglichen.

Durch die Dokumentationsbögen, die an jede Versuchsreihe angepasst wurden, war neben der Erfassung temporärer Einflussfaktoren, eine nachträgliche zeitliche Nachvollziehung aller Umstände, Interventionen und Besonderheiten jeder einzelnen Messung möglich. Durch diese genaue Dokumentation konnte jedes Ergebnis (z.B. Änderungen durch rasche Bewegung der Hände) im Nachhinein bestimmten Umständen zugeordnet werden und es war möglich den exakten Versuchsaufbau in Folgeexperimenten zu reproduzieren (z.B. für eine Test-Retest-Analyse).

### **5.1.2 Charakteristika des Proband\*innenkollektivs**

Gesundheitliche Einflussfaktoren auf die Untersuchungsergebnisse sollten in dieser Arbeit minimiert werden, weshalb die Ausschlusskriterien auf ein kardiovaskulär gesundes Proband\*innenkollektiv abzielten (siehe Kapitel 3.1). Durch das strenge Abfragen von kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikamenten wurde die Einstufung

dieser Proband\*innen in eine „endothelgesunde“ Kohorte (siehe Kapitel 4.3.6) erzielt. Weil in dieser Arbeit eine Untersuchung grundsätzlicher Effekte von Kompression auf das gesunde Gewebe im Vordergrund stand und Einflüsse durch etwaige Erkrankungen oder Medikamente vermieden werden sollten, wurden diese zunächst an einer gesunden, jungen Kohorte getestet. Das Alter (im Median 23 Jahre, Rekrutierung über Studierendenverteiler, siehe Kapitel 3), das kardiovaskuläre Risikoprofil, der BMI (im Median 20,8 kg/m<sup>2</sup>) und gegebenenfalls auch der Anteil an Frauen (m:w 13:12) waren in dieser Studie geringer, als dies bei z.B. TVT- oder CIPN-Patient\*innen zu erwarten wäre (siehe Tabelle 7, Demografische Daten). (41)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Charakteristika des Proband\*innenkollektivs umfangreich erfasst wurden und im Kontext der Fragestellungen dieser Arbeit angemessen waren. Durch die Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien und die angestrebten Charakteristika der Proband\*innen wurde insgesamt ein gesundes und junges Proband\*innenkollektiv eingeschlossen, sodass Alters-, Krankheits- und Medikamentenbedingte Veränderungen etwaiger Kompressionseffekte auf das Gewebe minimiert wurden. Bei der Übertragung dieser Ergebnisse auf andere Patient\*innengruppen sind Einflüsse durch Alters- und Krankheitsprozesse ggf. zu berücksichtigen.

### **5.1.3 Manometrische und thermografische Messungen**

Die thermografischen Messungen während 90-minütiger DSK (siehe Kapitel 3.3.2.2) wurden durchgeführt, um einen direkten Vergleich zu den Ergebnissen anderer Arbeiten zu Temperaturveränderungen bei 90-minütiger OP-Handschuhkompression ziehen zu können. (35, 36, 41) Damit so ein Vergleich möglich war, wurden die Art der Temperaturbestimmung, die Messlokalisationen, die Kompressionsdauer und die Messzeitpunkte analog zu diesen Arbeiten ausgewählt.

Im Rahmen der thermografischen Messungen wurde die Hauttemperatur bestimmt, die auf Temperaturen tieferer Schichten des Fingers übertragen werden kann. (84, 85) Veränderungen dieser Hauttemperatur kommen, bei konstanter Umgebungstemperatur, durch eine Veränderung des kutanen Blutflusses zustande. (107) Temperaturveränderungen der Fingerspitzen, die nicht auf die Kompression selbst zurückzuführen waren, sollten unbedingt vermieden werden. Solche extern hervorgerufenen Temperaturveränderungen wurden durch einige Maßnahmen, die in Kapitel 3.3.2.2 in Tabelle 2 aufgelistet wurden, vermieden. Ein gänzlich Ausschließen aller externen Gründe für Veränderungen der Fingerkuppentemperatur war, aufgrund der Vulnerabilität dieses Testverfahrens, nicht möglich. Individuell unterschiedliche interne/physiologische Einflüsse auf die Fingerkuppentemperaturen (Durchblutung und Metabolismus) wurden durch streng standardisierte Abfolgen und exakte Vorgaben an die

Proband\*innen bezüglich einer Akklimatisierung vor Messung und nicht erlaubten Bewegungen vor und während der Messung minimiert, siehe auch hierzu Kapitel 3.3.2.2, Tabelle 2.

Die Druckmessungen unter Kompression: Weil in einigen Studien, in denen lokale, statische Kompressionen (zur Prävention der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie) durchgeführt wurden, keine Angaben dazu gemacht wurden, welche Kompressionsdrücke verwendete OP-Handschuhe dabei auf die Hände ausübten (35, 36, 41), wurden diese Interventionen nachgestellt und die Kompressionsdrücke manometrisch gemessen (siehe Kapitel 3.3.2.3). In dieser Versuchsreihe wurden zusätzlich die erreichten Kompressionsdrücke einer DSK bestimmt und mit den Kompressionsdrücken der OP-Handschuhe verglichen. Die angewandte Manometrie eignete sich aufgrund ihrer einfachen und nichtinvasiven Durchführung besonders gut für diese Untersuchung. Die Messlokalisationen wurden so gewählt, dass alle großen Flächen der Hand berücksichtigt wurden. Das Luftkissen hatte einen Durchmesser von ca. 5 cm, weshalb eine Druckmessung kleinerer Flächen, wie der einzelnen Finger, nicht möglich war.

#### **5.1.4 NIRS-Provokationsmanöver**

Um herauszufinden, wie sensibel die Variablen der NIRS auf die Einflussfaktoren Bewegung und Anheben des Arms reagierten und um hieraus Standardisierungen des Versuchsablaufs abzuleiten, wurde ein orientierendes Experiment zur Standardisierung und Validierung durchgeführt (siehe Kapitel 3.3.3.1). Weil hierbei nicht die Absicht einer statistischen Auswertung dieser Untersuchung im Vordergrund stand, wurde eine geringe Fallzahl von drei Proband\*innen als ausreichend erachtet. Der Fokus wurde hierbei auf Veränderungen des THb gelegt, weil es Veränderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins vereint und als Surrogatparameter für die Durchblutung gesehen werden kann. (76, 95, 98)

Es sollte hierbei das Ausmaß des Effekts von Bewegung und Armanheben im gewählten Versuchsaufbau quantifiziert und mit den Effekten der DSK auf das totale Hämoglobin verglichen werden. Handbewegungen führten zur (aufgrund komprimierender und dekomprimierender Einflüsse auf die Venen erwarteten) Ausbildung von THb-Oszillationen und das Anheben der Hand zu einem Absinken des totalen Hämoglobins (siehe 4.2.1, Abbildung 16), gewertet als hydrostatisch bedingter venöser Abfluss. Diesem ausgeprägten Absinken des totalen Hämoglobins bei den drei Proband\*innen um 17,9, 19,6 und 5,8  $\mu\text{mol/L}$  (siehe Kapitel 4.2.1) stand die statistisch nicht-signifikante Zunahme des totalen Hämoglobins unter DSK von im Median 3,6 % [1,6 – 12,7 %] gegenüber (siehe Kapitel 4.3.3).

Hieraus konnte schlussgefolgert werden, dass eine ruhige und einheitliche Lage der Hand während der Messung wichtig ist. Die unterschiedlichen THb-Konzentrationsveränderungen unter Anheben der Arme und unter DSK wurden als Hinweis dafür gewertet, dass die lokale DSK nicht zu einem venösen Abfluss führte.

Der hier genutzte NIRS-Versuchsaufbau, in dem später auch die Kompressionen durchgeführt wurden, führte zu plausiblen Messergebnissen und rief ein Absinken des totalen Hämoglobins hervor, das als Vergleichswert für ein „Absinken der des totalen Hämoglobins bei Anheben der Extremitäten“ genutzt werden konnte. (76, 95, 98) Im Anschluss wurde die Position der NIRS-Ableitung in der Hand validiert.

Ein reges Bewegen der Finger diente der Erzeugung von Muskelkontraktionen und -relaxationen mit entsprechenden komprimierenden und dekomprimierenden Einflüssen auf die Venen. Dagegen provozierte ein Anheben (und anschließendes „oben halten“) der Arme einen hydrostatisch bedingten venösen Abfluss

### **5.1.5 Veränderungen der NIRS-Messlokalisierung und vaskuläre Okklusionstests**

NIRS-Messungen unter einer lokalen Kompression der Hand wurden bislang von keinen anderen Arbeitsgruppen durchgeführt (Stand 09/2023). In der Durchführung von vaskulären Okklusionstests (VOT) wurden NIRS-Messungen jedoch häufig an der Hand durchgeführt und hierbei stellte der Thenar eine besonders gängige Messlokalisierung dar. Die Handinnenfläche war aufgrund ihrer Wichtigkeit für die vaskuläre Versorgung der akralen Neuronen (siehe Kapitel 1.3) besonders interessant für die Beobachtung kompressionsbedingter Effekte auf die Gewebeoxygenierung und die Hämoglobinkonzentrationen. Explorative Untersuchungen der NIRS-Ableitungen über Thenar und Handinnenfläche in Kombination mit Kompressionshandschuhen zeigten, dass ein An- und Ausziehen der Handschuhe, durch Oppositionsbewegungen des Daumens, zu Manipulationen der NIRS-Messvorrichtung führten. Aufgrund der Lage war dieses Phänomen und die damit einhergehenden Schwankungen der Messergebnisse besonders stark ausgeprägt, wenn als Messlokalisierung der Thenar gewählt wurde. Während einer NIRS-Messung in der Handinnenfläche kam es während des An- und Ausziehens der Handschuhe dagegen zu wesentlich geringeren Manipulationen der NIRS-Messvorrichtung und nur gering ausgeprägten Druckerhöhungen durch die Messvorrichtung (siehe Kapitel 4.1.3). Wegen des hohen Stellenwertes der Handinnenfläche in der vaskulären Versorgung der akralen Neuronen (siehe Kapitel 1.3) wurde abschließend getestet, ob NIRS-Messungen über Handinnenfläche und Thenar zu ähnlichen Messergebnissen führten. Hierzu wurden die standardisierten VOT herangezogen. Aufgrund von sehr ausgeprägten Effekten auf die Gewebeoxygenierung im Verlauf der VOT (ca. 50-%ige TOI-Zunahme während der PORH,

siehe Kapitel 4.3.6) und der zugrundeliegenden Fragestellung, ob es vergleichbare Verläufe mit beiden Messlokalisationen gibt, wurde hierbei eine kleine Fallzahl als ausreichend eingeschätzt. Der methodische Ablauf der VOT war an Arbeiten angeknüpft, die ebenfalls VOT zur Erfassung der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit durchgeführt haben. (50-57) Die arterielle Okklusion wurde in diesen Arbeiten an unterschiedlichen Lokalisationen der oberen und unteren Extremitäten (Oberarm, Unterarm, Oberschenkel, Unterschenkel) über 3 bis 5 min (50, 52, 74, 76) durchgeführt. Weil es in dieser Arbeit um eine lokale, statische Kompression der Hände ging, wurde als Ort für die Okklusion der distale Unterarm gewählt. Es konnte hierbei eine Kompression der A. radialis und der A. ulnaris unmittelbar vor ihrem Verlauf in die Hand erreicht und die Blutzufuhr in die Hand effizient gestoppt werden. Die standardisierte Dauer der Okklusionen in dieser Versuchsreihe wurde, ebenfalls angelehnt an die oben genannten anderen Arbeiten zu VOT, auf 4 min festgelegt.

Die Verläufe der NIRS-abgeleiteten Gewebesauerstoffsättigung während der VOT über beiden Messlokalisationen wiesen leichte Unterschiede auf. Konkret war die Basis-Gewebeoxygenierung der Handinnenfläche im Median 8,8 % unter der Basis-Gewebeoxygenierung des Thenars. Auch während der provozierten postokklusiven reaktiven Hyperämie lagen die Werte für das Gewebeoxygenierungsmaximum, die Entsättigungsrate und TOI-Fläche unter der Kurve bei einer Ableitung über der Handinnenfläche ( $78,9 \text{ \%}/5,0 \text{ \%*Sek}^{-1}/2287,6 \text{ \%*Sek}$ ) leicht unter den Werten bei einer Ableitung über dem Thenar ( $83,4 \text{ \%}/5,2 \text{ \%*Sek}^{-1}/2394,4 \text{ \%*Sek}$ , siehe Tabelle 9). Diese leichten Unterschiede könnten auf den deutlich geringeren Muskelanteil (und höheren Knochenanteil) in der Handinnenfläche im Vergleich zur Thenarregion zurückzuführen sein (siehe Kapitel 1.3). (79). Die Erkenntnis darüber, dass die exakte Region einen Einfluss auf die Ausprägung der gemessenen Effektstärken haben kann, unterstreicht die Wichtigkeit einer guten Dokumentation der exakten Messlokalisation in dieser Arbeit und Folgearbeiten. Ein Ergebnisvergleich sollte immer nur zwischen Experimenten stattfinden, deren NIRS-Ableitungen an derselben Lokalisation stattgefunden haben. Auf dieser Grundlage wurde eine exakt definierte Position in der Handinnenfläche als standardisierte Messlokalisation für alle weiteren NIRS-Untersuchungen in dieser Arbeit festgelegt.

Die VOT wurden in dieser Arbeit, neben dem oben beschriebenen Vergleich zweier NIRS-Messlokalisationen, außerdem genutzt, um mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeiten von Proband\*innen zu bestimmen und diesbezügliche Referenzwerte für die (mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit gesunder, junger Menschen als Vergleichsgrundlage für Folgearbeiten zu generieren (siehe Kapitel 4.3.6). NIRS-Messungen wurden in dieser Arbeit vorrangig eingesetzt, um physiologische Veränderungen im Gewebe unter einer DSK zu identifizieren. Die dabei gewählte Methodik wird im folgenden Kapitel 5.1.6 diskutiert.



### 5.1.6 NIRS-Messungen unter DSK

**Standardisierung und Validierung der NIRS-Messung unter DSK:** Als eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Möglichkeit zur Messung von O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und TOI ermöglichte es die NIRS, Hinweise über die Sauerstoffzufuhr, den metabolischen Sauerstoffbedarf, die Durchblutung und die Gewebesauerstoffsättigung zu generieren. (76, 107) Mithilfe einiger standardisierter Vorbereitungen und Durchführungen der NIRS sollten Manipulationen der Messergebnisse, die auf physikalische und mechanische Einflüsse zurückgingen, vermieden werden. Etwa führten Veränderungen des Emitter-Sensor-Abstands (z.B. durch Bewegungen), Lösen oder Verrutschen der Messvorrichtung an der Hand (z.B. durch Schwitzen), Veränderungen der Raumtemperatur und der Lichtverhältnisse (NIRS = optisches Messverfahren), Veränderung der Handhöhe (relativ zum Herzen) oder Muskelkontraktionen in der Hand zu veränderten Messergebnissen. Um diese artifiziellen Veränderungen zu minimieren, wurden in Kapitel 3.3.3 in Tabelle 4 erläuterte Maßnahmen ergriffen. Da während verschiedener Interventionen Bewegungen und Messartefakte unvermeidbar waren, wurden diese Zeitfenster von der Auswertung ausgeschlossen. Durch das An- und Ausziehen der Handschuhe wurde, aufgrund von Muskelarbeit und physikalischer Artefakte, nicht nur die Beurteilbarkeit der Zeitfenster währenddessen, sondern auch unmittelbar danach (<5 Sek., siehe 4.2.1) beeinflusst. Diese Tatsache schränkte die Aussagekraft der Analysen der Zeitfenster II- und IV ein. Die Gummihalierung von NIRS-Sensor und -Emitter in der Handinnenfläche veränderte in Verbindung mit einer lokalen Kompression der Hand im experimentellen Versuchsaufbau die Kompressionsdrücke auf die Hand um im Median 0,5 mmHg am Handrücken bis 4 mmHg in der Handinnenfläche (siehe Kapitel 4.1.3), was bei den Übertragungen der Messergebnisse auf die spätere klinische Anwendung beachtet werden sollte. Nach umfangreichen Standardisierungen und Validierung der NIRS-Messmethode in Kombination mit der DSK wurden die eigentlichen Untersuchungen/Experimente begonnen.

**Reproduzierbarkeit bei Wiederholungsmessungen:** Es konnte gezeigt werden, dass es zwischen den Ergebnissen einer ersten und zweiten 60-minütigen DSK keine statistisch signifikanten Unterschiede gab. Ein Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) zeigte eine gute bis sehr gute Übereinstimmung. Nichtsdestotrotz zeigte die Test-Retest-Variabilität eine hohe Messvariabilität zwischen beiden Messtagen. Unter der Berücksichtigung, dass eine Normalverteilungsannahme bei einer Fallzahl von acht Proband\*innen nicht getroffen werden konnte, diese jedoch Voraussetzung für die Berechnung des ICC ist, können die Ergebnisse dieser Wiederholungsmessungen nur Hinweise auf eine Reproduzierbarkeit liefern.

Diese Ergebnisse unterstreichen weiter die Notwendigkeit eines streng standardisierten Versuchsaufbaus. Klinische Folgearbeiten können die beschriebenen Erkenntnisse über die Messvariabilität zwischen Wiederholungsmessungen nutzen, um eigene statistische Berechnungen der minimalen Fallzahlen durchzuführen und eine ausreichend hohe Fallzahl zu wählen.

**Durchführung und Auswertung der zeitabhängigen Effekte der DSK mittels NIRS:** Weil keine vergleichbaren NIRS-Untersuchungen von der Hand unter lokaler Kompression vorlagen, wurde der Ablauf der Methodik (siehe Kapitel 3.3.3) und die Auswertung (siehe Kapitel 3.4) eines solchen Versuchsaufbaus neu entwickelt. Die DSK-Dauer von 60 min war angelehnt an die Dauer einer Taxanverabreichung (Paclitaxel Kabi 6 mg/ml über 30 bis 60 min intravenös, siehe Bfarm Information (112)). Die fünfminütige Kompressionsdauer sollte eine schnelle Exploration kurzfristiger Effekte ermöglichen und gleichzeitig als Vergleich zu der milden venösen (Rück-)Stauung (siehe Kapitel 4.3.5) und zu den VOT (siehe Kapitel 4.3.6) dienen. Die 90-minütige DSK war an die Dauer der Kompressionstherapie in manchen Studien zur Prävention einer CIPN angelehnt. (35, 36, 41) Durch Validierungsexperimente (Kapitel 4.2.1) konnte gezeigt werden, dass 5 min zur Stabilisierung der Kurven nach z.B. Handbewegungen ausreichten, weshalb die Dauer der Vorlaufzeit 5 min entsprach. Nach Ausziehen der Handschuhe wurde eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 min eingehalten, um den Effekt der DSK kurz darauf zu ermöglichen. Nach einer 10-minütigen Ruhemessung stabilisierten sich auch Kurven nach stärkeren Interventionen, wie arterieller Okklusionen, wieder auf ihr Ausgangsniveau (siehe 4.3.6), weshalb auch hier 10 min nachbetrachtet wurde. Sobald an der gleichen Hand zwei Interventionen nacheinander durchgeführt wurden, wurde zwischen den Interventionen eine Pause von mindestens 20 min eingehalten, was ebenfalls auf die Beobachtungen der TOI-Veränderungen nach VOT zurückging (siehe 4.3.6). Auswertung: In Studien mit arteriellen Okklusionen wurden exakte Zeitpunkte wie Maxima/Minima oder Änderungsraten ausgerechnet und miteinander verglichen. (50-57) In der ersten qualitativ-explorativen Auswertung der NIRS-generierten Effekte der DSK auf die Gewebeoxygenierung wurde deutlich, dass eine DSK, im Vergleich zu den VOT (TOI-Steigerung um etwa 50%, siehe Kapitel 4.3.6), mit einer deutlich geringer ausgeprägten Veränderung der Gewebeoxygenierung (im Median Steigerung um etwa 10%, siehe Kapitel 4.3.4) assoziiert war. In der Auswertung war eine Betrachtung einzelner Punkte daher weniger sinnvoll. Deshalb wurden hier Mediane aus festgelegten Zeitfenstern errechnet. Die Dauer dieser Zeitfenster (120 Sek.) war an die standardisierte Dauer der Zeitfenster orientiert, welche bei anderen Studien zur Ermittlung stabiler Ausgangswerte dienten. (50-57) Neben dieser Orientierung an anderen Studien, ging die Dauer von 120 Sek. auch auf die folgenden Überlegungen zurück: Eine Betrachtung möglichst langandauernder Zeitfenster würde eine Beeinflussung der Mediane durch etwaige Artefakte (wie sie bei Bewegungen über

mehrere Sekunden auftreten können, siehe Abbildung 16) minimieren. Zu lange Zeitfenster würden jedoch keine differenzierte Betrachtung der Messwerte innerhalb kürzerer, fünfminütiger Messungen erlauben (siehe Kapitel 4.3.3). Eine Dauer der betrachteten Zeitfenster von 120 Sek. stellte somit einen Kompromiss aus Stabilität und Differenzierbarkeit dar. Die Lage dieser Zeitfenster war an die Interventionen „Handschuh anziehen“ und „Handschuh ausziehen“ gekoppelt, weil genau während dieser Interventionen die Kompressionsdrücke auf das periphere Gewebe verändert wurden. Dementsprechend wurden 120-Sek.-Zeitfenster unmittelbar vor und nach jeder Intervention betrachtet. In den explorativ-qualitativen Analysen gab es Hinweise auf langsame Veränderungen der Basisvariablen durch eine zunehmende Kompressionsdauer. Aufgrund dessen war es sinnvoll, bei der 60- und 90-minütigen DSK zusätzliche 120-Sek.-Zeitfenster zum Ende einer 30-minütigen und 60-minütigen Kompression zu betrachten. Um einen Einblick auf die Rückbildung von Kompressionseffekten innerhalb der betrachteten Nachbeobachtungszeit zu erhalten, wurde als letztes Zeitfenster noch das 120-Sek.-Ende der 10-minütigen Nachbeobachtungszeit betrachtet. Hierdurch ergab sich die weitere Erkenntnis, dass die Gewebereaktionen offenbar wenige Sekunden nach Beginn und Ende der DSK (nach 0-15 Sek., siehe Tabelle 12) auftraten, wodurch an dieser Stelle eine feinere, detailliertere Auswertung erfolgen sollte (verglichen zu einem 120-Sek.-Median). Aus diesem Grund wurde eine Analyse der Zeitfenster-II- und -IV mit kürzeren 5-Sek.-Zeitfenstern erstellt. Noch kürzere Analysezeitfenster waren wegen der Grundoszillationen nicht sinnvoll. Um einen Informationsverlust durch festgelegte Vergleiche zu vermeiden, wurde eine rein deskriptive Analyse dieser physiologisch besonders interessanten Zeitfenster-II und -IV durchgeführt. Die explorativ qualitative Analyse sollte erste Hinweise auf mögliche Effekte der DSK auf die Gewebepерfusion, -metabolismus und -oxygenierung ermöglichen.

Die Speicherung der nahinfrarotspektroskopisch generierten Daten (siehe Kapitel 3.2.1, Abbildung 11) und der anschließende Import in eine Exceldatei ermöglichte die automatisierte Auswertung der Rohdaten (siehe Kapitel 3.4.1). Initial erfolgte eine visuelle Plausibilitätskontrolle (siehe Abbildung 18) und zusätzlich eine regelmäßige Kontrolle der Formeln durch mehrere Personen. Hierdurch wurde das Risiko für etwaige Verarbeitungsfehler gesenkt. Erst die automatisierte Berechnung der Folgevariablen (z.B. Median aus definierten Zeitfenstern) ermöglichte eine standardisierte Auswertung dieser großen Datensätze (etwa 60.000 Messwerte innerhalb einer einzigen 90-minütigen Messung). Hierdurch und durch die weitere statistische Auswertung mittels SPSS war das Generieren von validen Schlussfolgerungen möglich.

**Korrelationen der Ergebnisse von VOT und DSK:** Die VOT-Ergebnisse können als individuelle (mikro)vaskuläre Reaktionsfähigkeit sowie als Surrogatparameter für die Endothelfunktion betrachtet werden (50-58). Es wurde auf eine Korrelation zwischen den postokklusiven reaktiven

Hyperämien (PORH), die im Rahmen der VOT auftraten, und den individuellen DSK-Effekten auf die Gewebeoxygenierung getestet.

**Venöse (Rück-)Stauung:** Um zu prüfen, ob eine lokale, statische Kompression zu einer mikrovaskulären Abschnürung und venösen Rückstauung führt (wie es manchen Autoren in Studien zur Kompression vermuten (35, 36, 38, 42, 43), wurde eine fünfminütige (vergleichend zu der fünfminütigen DSK), der Hand proximal vorgelagerte Kompression durchgeführt. Bei dieser venösen Kompression wurde der distale Unterarm mit einem Kompressionsdruck von ca. 30 mmHg komprimiert. Der Versuchsaufbau sowie die anschließende Auswertung entsprachen bis auf die Intervention selbst dem fünfminütigen DSK-Experiment. Der niedrige Druckwert von 30 mmHg wurde aufgrund der ebenfalls in diesem Druckbereich liegenden Kompressionsdrücke der DSK (siehe Kapitel 4.1.3) gewählt und war an den Druckbereich angelehnt, der typischerweise während einer klassischen Venenverschlussplethysmographie erreicht wird (ca. 30 bis 80 mmHg). (113, 114) Diese Untersuchung und der anschließende Vergleich mit der DSK sollten eine fundiertere Diskussion der DSK-Effekte ermöglichen.

### **5.1.7 Visuelle Analogskala: Subjektive Beurteilung der Kompressionen**

Neben aller physiologischen Betrachtungen von DSK-Effekten ist die subjektive Beurteilung einer lokalen Kompression sowie die Identifizierung von unerwünschten Nebeneffekten wichtig.

Mithilfe von Fragebögen und visuellen Analogskalen wurden subjektive Beurteilungen von DSK und OP-Handschuhkompressionen (in Untergröße) gegenübergestellt. Hierbei wurden fünf Qualitäten (Sensibilitätsverlust, Bewegungseinschränkung, Schwitzen, Druck, Schmerzen) abgefragt, welche nach ersten explorativen Abfragen und ärztlicher Einschätzung einen negativen Einfluss auf die Adhärenz der Patient\*innen haben könnten. Auf eine Verblindung wurde verzichtet. In dieser Studie lag der Fokus darauf, einen ersten Eindruck vom Komfort einer 20-minütigen DSK im Vergleich zur 20-minütigen OP-Handschuhkompression zu gewinnen und frühe unerwünschte Nebeneffekte zu identifizieren. Um auch eine Vergleichbarkeit von längeren Interventionen zu ermöglichen, wurden einseitige Kompressionen mit beiden Produkten mit einer Interventionsdauer von 90 min durchgeführt. Diese Erkenntnisse können in klinischen Folgestudien genutzt werden. In einer kranken (ggf. mit Polyneuropathie vorerkrankten) Zielgruppe ist jedoch eine sensiblere Reaktion auf bestimmte Qualitäten denkbar, sodass die hier vorliegende Untersuchung keine Testung in der späteren Zielgruppe ersetzt.

Die genannten Schritte in der Vorbereitung und Entwicklung der hier angewandten Methodik waren die Grundvoraussetzung zur Durchführung standardisierter und valider Messungen. Im folgenden Kapitel 5.2 werden die Ergebnisse dieser Messungen diskutiert und interpretiert.

## **5.2 Inhaltliche Diskussion und Interpretation der Ergebnisse**

### **5.2.1 Entwicklung einer druckadjustierten statischen Kompression**

In der Entwicklung der DSK wurden vorrangig thermografische und manometrische Messungen eingesetzt. Hierbei fand ein iterativer Vergleich mit der OP-Handschuh-basierten Kompression statt. Zunächst wurde gezeigt, dass die DSK (ebenso wie OP-Handschuhkompressionen in anderen Arbeiten (35, 36, 41)) zu einer Senkung der Fingerkuppentemperatur führte.

**Die Senkung der Fingerkuppentemperatur:** Während einer 90-minütigen DSK wurde mittels Infrarotthermografie eine statistisch signifikante Senkung der Hauttemperatur für DI und DII ( $p < 0,05$ ) und tendenziell auch für DIII-V gezeigt (siehe Kapitel 4.1.2, Abbildung 25 A). Die Fingerkuppentemperatur war in der intervenierten Hand nach 90 min DSK außerdem statistisch signifikant niedriger, verglichen zu der Hand unter Kontrollbedingungen ( $p < 0,01$ ). Diese erstmalig gezeigten Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die DSK für die Temperatursenkung verantwortlich war (siehe Kapitel 4.1.2, Abbildung 25 B).

Wie in Kapitel 1.4.2 erläutert, kann von der Hauttemperatur auf die Temperatur und damit Perfusion tieferer Schichten geschlossen werden (84, 85), sodass eine analoge Temperaturveränderung auch der tieferen Gewebeschichten angenommen werden kann. Weil die Gewebetemperatur wesentlich von den Komponenten Perfusion und Gewebemetabolismus abhängt (119), lies sich daraus schlussfolgern, dass eine Kompression der Hände, ob durch OP-Handschuhe oder mittels DSK, zu einer Veränderung einer oder beider dieser Parameter führt. Tsuyuki et al. konnten eine Senkung der Fingerkuppentemperatur während einer lokalen statischen Kompression um 1,3-2,3°C (35, 36), Kanbayashi et al. von 3,0-3,8°C, durch 90 min Kompression mittels zwei OP-Handschuhen in Untergröße. (41) Die Senkung der Fingerkuppentemperatur unter lokaler Kompression wurde von beiden Arbeitsgruppen als Diskussionsgrundlage für klinische Beobachtung einer gleichzeitigen CIPN-Prävention genutzt. Sie interpretierten die Temperatursenkung mit einer Abnahme der lokalen Durchblutung und sahen in einer gleichzeitigen Abnahme der lokalen Anflutung der Chemotherapeutika den Schlüsselmechanismus hinter der Wirksamkeit von Kompression in der Kompressionsbasierten Prävention und Therapie der CIPN. (35, 36, 41) Diese Senkungen der Fingerkuppentemperaturen lagen in den Studien von Tsuyuki et al. und Kanbayashi et al. etwas unter den

Temperatursenkungen, die durch 90 min DSK beobachtet wurden (im Median 4,9°C, siehe Kapitel 4.1.2). Ein möglicher Grund hierfür stellte die hierzu entwickelte palmare Druckerhöhung dar. Für die Weiterentwicklung der Kompressionstherapie und für den Vergleich mit der herkömmlichen Kompressionsform erfolgte zusätzlich eine Bestimmung der Kompressionsdrücke (siehe Kapitel 4.1.3).

Eine Senkung der Fingerkuppentemperatur wurde somit auch in diesem Kompressionsansatz – ähnlich wie in manchen Studien zur Prävention einer CIPN (35, 36, 41) – erreicht. Falls die Temperatursenkung direkt oder indirekt mit klinischen Effekten zusammenhängt, dann wäre ein klinischer Effekt der DSK möglich. Ob und wie stark ein klinischer Effekt von DSK in der Prävention und Therapie von CIPN und anderer Erkrankungen tatsächlich vorliegt, muss in klinischen Studien getestet werden.

### **Die gleichmäßige Anpassung der Kompressionsdrücke durch Nutzung palmarer**

**Pelotten:** Die Kompressionsdrücke die durch eine DSK an Handrücken, lateraler Handkante und proximalem Handgelenk erreicht wurden, lagen im Bereich der Kompressionsdrücke, die durch das Tragen zweier OP-Handschuhe in Untergröße an gleichen Positionen erreicht wurden (siehe Kapitel 4.1.3). Aufgrund der besonderen konkaven Form der Handinnenfläche und ihres großen Stellenwertes für die arterielle Versorgung der gesamten Hand (siehe Kapitel 1.3), erschien im Voraus eine Druckausfüllung dieses konkaven Bereichs sinnvoll. Die DSK übte in diesem Bereich durch die eingeschobene Pelotte einen statistisch signifikant stärkeren Kompressionsdruck aus: In der Handinnenfläche war der Kompressionsdruck unter DSK statistisch signifikant höher als bei einer OP-Handschuhkompression ( $p < 0,01$ , siehe Abbildung 26).

Sofern ein direkter oder indirekter Zusammenhang zwischen dem Kompressionsdruck und klinischen Effekten besteht - wie im Falle von CIPN-Studien, die in 4 von 7 Fällen protektive Effekte bei der Prävention von CIPN beobachteten (35-38, 41, 118) - könnte ein analoger Effekt durch die Verwendung der DSK möglich sein. Die tatsächliche Existenz und Stärke eines klinischen Effekts von DSK auf CIPN und andere Erkrankungen muss jedoch in klinischen Studien untersucht werden.

Während bei der späteren Betrachtung der DSK-Effekte die Hände im Vordergrund standen, fand die Entwicklung der DSK und damit auch die iterative thermografische und manometrische Einordnung auch an den Füßen statt. Neben der Entwicklung der Fuß-DSK wurde eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Handmessungen getestet (siehe Kapitel 4.1.4).

**Die Übertragbarkeit der DSK-bedingten Temperaturveränderungen und Kompressionsdrücke auf die Füße** wurde getestet, indem die 90-minütigen DSK-Interventionen auch an den Füßen durchgeführt wurden. In analogem Versuchsaufbau fand bei den Proband\*innen eine Messung der Zehentemperatur sowie eine Druckmessung an fünf festgelegten Lokalisationen statt (siehe Kapitel 4.1.4). Diese orientierende Versuchsreihe gab Hinweise darauf, dass es am Fuß unter DSK ebenfalls zu einer Reduktion der Gewebetemperatur kam. Eine plantare Einlage führte auch hier, neben der Temperaturabnahme, zu einer statistisch signifikanten plantaren Druckerhöhung ( $p < 0,05$ ). Eine differenzierte Betrachtung der lokalen Hämoglobin-Konzentrationsveränderungen mittels NIRS wurde an den Füßen – aufgrund der besseren Quantifizierbarkeit von und des Fokus klinischer Studien auf Hände – nicht durchgeführt. Ob die in dieser Arbeit gezeigten NIRS-abgeleiteten Effekte der Hand-DSK auf die Füße übertragbar sind, muss in Folgestudien getestet werden. Grundlegende Unterschiede in muskulärem und vaskulärem Aufbau (siehe Kapitel 1.3) von Händen und Füßen könnten jedoch eine direkte Übertragbarkeit erschweren.

Die Ergebnisse dieser Übertragbarkeitstestung konnten als Hinweise darauf gewertet werden, dass die beobachteten physiologischen Effekte von lokaler, statischer Kompression sowohl an den Händen als auch an den Füßen vorkommen könnten.

### **5.2.2 Hinweise auf den Einfluss der DSK auf Gewebedurchblutung, -metabolismus und -oxygenierung**

Über den Vergleich der Mediane unterschiedlicher Zeitfenster von 120 Sek. gab es die Möglichkeit die lokalen Effekte der DSK auf eine Hand longitudinal zu analysieren. Darüber hinaus war es auch über den Vergleich identischer Zeitfenster möglich, die Verläufe unter Interventionsbedingungen mit den Verläufen unter Kontrollbedingungen zu vergleichen (siehe Kapitel 3.4.3). Im Kapitel 4.3.2 sind die Verläufe unter Kontrollbedingungen bei der 60-minütigen DSK dargestellt. Im Folgenden wurden die Veränderungen der vier Basisvariablen  $O_2Hb$ ,  $HHb$ ,  $THb$  und  $TOI$  getrennt voneinander betrachtet. Dabei wurde jeweils auf die detaillierten Verläufe an Start und Ende der Kompression, den Einfluss der Kompressionsdauer und die physiologischen Hintergründe dieser Veränderungen eingegangen.

**Hinweise auf Veränderungen des lokalen Sauerstoffangebots:** Ein erhöhtes  $O_2Hb$  kann auf eine Zunahme des lokalen Sauerstoffangebots des Skelettmuskels hindeuten (siehe Kapitel 1.4.3.2). (95) NIRS-Messungen bei zwölf gesunden Proband\*innen zeigten während einer einseitigen 60- und 90-minütigen DSK im Median einen statistisch signifikanten Anstieg des  $O_2Hb$  ( $p < 0,05$ ), wenige Sekunden nach Start der DSK (zwischen 11-15 Sek. nach Start der DSK, siehe Tabelle 12). Dieser Effekt nahm mit der Kompressionsdauer statistisch signifikant weiter zu ( $p < 0,05$ , siehe Kapitel 4.3.3, Abbildung 31 A). Nach Beendigung der DSK fielen die Werte, nach

einem kurzen Anstieg (mit Maximum zwischen 11 bis 15 Sek. nach Ende der DSK, siehe Tabelle 12) kontinuierlich ab.

Eine Zunahme des lokalen Sauerstoffangebots wäre durch Zunahme der Durchblutung (mittels Weitstellung der Gefäße, Öffnen von Kollateralen), eine Abnahme des lokalen Metabolismus oder über eine Veränderung der Blutzusammensetzung (Zunahme des lokalen Hämatokrits) möglich. (95-97) Die Zunahme der Durchblutung wäre jedoch widersprüchlich zu der beobachteten Abnahme der Fingerkuppentemperatur (siehe Kapitel 4.1.2). (120) Die im Folgenden beschriebenen Verläufe der anderen Basisvariablen sollen die möglichen Ursachen der O<sub>2</sub>Hb-Zunahme weiter eingrenzen. Statistisch signifikant war der beschriebene Anstieg jedoch erst nach 30 min ( $p < 0,05$ , siehe Abbildung 32) bzw. 60 min DSK ( $p < 0,05$  siehe Abbildung 31), bei einer kürzeren DSK-Dauer war dies nicht der Fall. Dies kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass eine kürzere Kompression geringere Effekte auf das Gewebe erzielt.

**Hinweise auf Senkungen des metabolischen Sauerstoffbedarfs:** Veränderungen des nicht mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins gehen eng mit dem metabolischen Sauerstoffbedarf des Muskels einher (siehe Kapitel 1.4.3.2). Fällt oder steigt der metabolische Sauerstoffbedarf des Muskels, so wird weniger oder mehr O<sub>2</sub> aus dem Blut ausgeschöpft und es fällt folglich weniger oder mehr HHb an. (95-97) Nach dem Start der DSK kam es bereits nach 0 bis 5 Sek. zu einem Abfall des HHb (siehe Tabelle 12 und Abbildung 35) ). Die Werte blieben, unabhängig von der Kompressionsdauer, auf einem niedrigeren Niveau (verglichen zu den Ausgangswerten, siehe Kapitel 4.3.3, Abbildung 31 B, nach 5 min DSK  $p < 0,05$ ). Sie stabilisierten sich nur wenige Sekunden nach Ende der DSK wieder auf das Ausgangsniveau (siehe Tabelle 12 und Abbildung 36) und lagen 10 min nach Ende der DSK statistisch signifikant höher verglichen zu den Werten nach 5, 60 und 90 min DSK ( $p < 0,01$ ).

Da es unter der DSK zu einer Konzentrationsabnahme des HHb kam, kann dies für eine Abnahme des metabolischen Sauerstoffbedarfs des Muskels unter der lokalen Kompression sprechen. Durch diesen Prozess würde nicht nur weniger HHb, sondern auch mehr O<sub>2</sub>Hb anfallen. Eine Abnahme des Muskelmetabolismus würde folglich einen Anstieg des O<sub>2</sub>Hb, einen Anstieg der Gewebeatmung, einen Abfall des HHb und sogar einen Abfall der Gewebetemperatur erklären. Alle diese genannten Veränderungen wurden mittels infrarotthermografischer und nahinfrarotspektroskopischer Messungen während der DSK beobachtet.

**Hinweise auf eine geringe Zunahme der lokalen Durchblutung:** Das THb repräsentiert, als Summe aus O<sub>2</sub>Hb und HHb, Veränderungen des gesamten Hämoglobins im Gewebe (siehe Kapitel 1.4.3.2). Es kann auf Veränderungen des kapillaren Hämatokrits zurückgehen und als Indikator für die lokale Durchblutung gesehen werden. (76, 95, 98) Die Veränderungen des THb



während der DSK waren, anders als die anderen Basisvariablen, statistisch nicht signifikant ausgeprägt (siehe Kapitel 4.3.3., Abbildung 31 C)

Die geringen Veränderungen des THb lieferten Hinweise darauf, dass es unter DSK weder zu einer Zunahme noch zu einer Abnahme der lokalen Durchblutung oder des kapillaren Hämatokrits kam. Dies stand im Kontrast zu den starken THb-Abfällen unter provozierte THb-Abnahme (durch Anheben der Arme, siehe Kapitel 4.2.1). Dieser Sachverhalt spricht, ebenso wie die Abnahme der Fingerkuppentemperatur (Kapitel 4.1.2), gegen eine Zunahme der Durchblutung als Ursache für das gestiegene O<sub>2</sub>Hb unter DSK. Gleichmaßen sprechen diese geringen Veränderungen des totalen Hämoglobins gegen eine mikrovaskuläre Abschnürung oder Verminderung der lokalen Durchblutung durch eine lokale, statische Kompression. Arbeitsgruppen, die eine lokale Kompression in der Prävention der CIPN testeten, vermuteten eine solche Verminderung der lokalen Durchblutung jedoch als Schlüsselmechanismus. (35-38, 41, 118) All diese Beobachtungen deuten auf ein konstantes Blutvolumen während der DSK hin. Es kam weder zu einer Abnahme noch zu einer Zunahme der Durchblutung unter DSK.

**Hinweise auf einen Anstieg der lokalen Gewebesauerstoffsättigung:** Der Tissue Oxygenation Index (TOI) ist ein Marker für die Sauerstoffsättigung des Blutes im Gewebe, in dem es den Anteil des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins am gesamten Hämoglobin des untersuchten Gewebes misst und so das Verhältnis aus dem Sauerstoffangebot und -verbrauch repräsentiert (siehe Kapitel 1.4.3). (49, 95)

Während der DSK-Untersuchungen nahmen die Proband\*innen eine entspannte sitzende Position (siehe Kapitel 3.3.3) ein und der Blutdruck befand sich vor der Messung bei allen Proband\*innen im Normbereich (siehe Kapitel 4.3), sodass von konstanten Blutdrücken während der Messungen ausgegangen wurde. NIRS-Messungen bei gesunden Proband\*innen während einer einseitigen 5-, 60- und 90-minütigen DSK zeigten im Median alle einen statistisch signifikanten Anstieg des TOI, verglichen zu den Ausgangswerten ( $p < 0,05$ ) und verglichen zu den Werten nach 5, 60 und 90 min DSK in der kontralateralen Hand unter Kontrollbedingungen ( $p < 0,05$ ). Nach Beendigung der DSK sanken die Werte wieder statistisch signifikant ab ( $p < 0,01$ , siehe Kapitel 4.3.3., Abbildung 31 D). Diese beobachteten Veränderungen starteten bereits wenige Sekunden nach Start und endeten wenige Sekunden nach Beendigung der DSK (siehe Tabelle 12, Abbildung 35) . Die variierende Kompressionsdauer (5 min, 60 min, 90 min) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der TOI-Anstiege (siehe Abbildung 31 D).

Folglich stieg bereits wenige Sekunden nach Start einer DSK der Anteil des O<sub>2</sub>Hb am THb an und das O<sub>2</sub>-Angebot-/O<sub>2</sub>-Verbrauch-Verhältnis verschob sich zugunsten des O<sub>2</sub>-Angebots: Das Gewebe war unter der DSK stärker oxygeniert. Dieses Verschieben des Verhältnisses zugunsten der O<sub>2</sub>-Zufuhr könnte durch eine Zunahme der O<sub>2</sub>-Zufuhr und eine Abnahme der O<sub>2</sub>-

Ausschöpfung zu erklären sein. Ersteres spiegelte sich in der oben beschriebenen Zunahme des O<sub>2</sub>Hb wider und wäre durch Zunahme der Durchblutung (Z.B. mittels Weitstellung der Gefäße, Öffnen von Kollateralen) oder über eine Veränderung der Blutzusammensetzung (Zunahme des lokalen Hämatokrits) möglich. (76) Ursächlich für die Abnahme der O<sub>2</sub>-Ausschöpfung, wie sie sich in der oben beschriebenen Abnahme des HHb widerspiegelte, könnte eine Abnahme des lokalen Metabolismus sein. (95-97) Jegliche Form der Perfusionssteigerung, wäre jedoch widersprüchlich zur Temperaturabnahme des Gewebes bzw. der Haut (siehe Kapitel 4.1.2) (120) und widerspricht der oben beschriebenen Beobachtung, dass es unter DSK zu keiner Steigerung des THb gekommen ist (siehe auch Abbildung 31, Kapitel 4.3.3). Diese Veränderungen begannen und endeten innerhalb weniger Sekunden nach Start und Ende der DSK.

**Kontrollen in der kontralateralen Hand:** Die stets parallele Messung beider Hände erlaubte das Vergleichen von Messwerten unter Interventions- (=DSK-) und unter Kontrollbedingungen (siehe Kapitel 3.3.3). Während der 60-minütigen DSK unterschieden sich das oxygenierte und desoxygenierte Hämoglobin in der Interventionshand statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) von den zeitgleichen Zeitfenstern unter Kontrollbedingungen. Innerhalb der Kontrollbedingungen lagen statistisch signifikante Veränderungen vorrangig im Verlauf der Gewebeoxygenierung nach 90 min vor ( $p < 0,05$ , siehe Abbildung 33 Abbildung 34). Dies legte eine Mitreaktion der kontralateralen Hand ab einer Kompressionsdauer von etwa 90 min nahe.

Um zu prüfen, wie sich die hier beobachteten Effekte einer DSK auf das lokale Gewebe von einer venösen Rückstauung unterscheiden, wurde eine solche Stauung provoziert und die Ergebnisse mit der DSK verglichen.

**Hinweise darauf, dass es unter DSK zu keiner venösen (Rück-)Stauung kommt:** Entgegengesetzt zu den Effekten der DSK auf die Basisvariablen O<sub>2</sub>Hb, HHb, THb und TOI waren die Effekte bei NIRS-Messungen unter einer der Hand proximal vorgelagerten milden Kompression. Hier kam es, entsprechend einer venösen Rückstauung des Blutvolumens und gemessen durch die tendenzielle Zunahme des nicht mit Sauerstoff beladenen und des gesamten Hämoglobins zu einer Erhöhung des Blutvolumens, bei zeitgleicher statistisch signifikanter Abnahme der Gewebesauerstoffsättigung ( $p < 0,05$ ). Dieser statistisch signifikante Unterschied der Veränderungen des metabolischen Sauerstoffbedarfs und der Gewebeoxygenierung verglichen zu den Veränderungen unter DSK ( $p < 0,05$ ), legt nahe, dass sich die venöse Rückstauung, hervorgerufen durch eine proximal vorgelagerte milde Kompression, grundlegend von den Effekten unter DSK unterscheidet.

Dieser Versuch ergänzt die obigen Erkenntnisse, dass es sich bei einer lokalen Kompression der Hand nicht um eine milde mikrovaskuläre Abschnürung handelt. Auf weitere Versuche konnte

wegen der eindeutigen Effekte bezogen auf den metabolischen Sauerstoffbedarf und die Sauerstoffsättigung verzichtet werden.

### **Zusammenfassende Beurteilung der DSK-Ergebnisse:**

Dass eine lokale Kompression zu vielfältigen muskelphysiologischen Veränderungen führen kann, zeigten bereits Studien zu Beincompressionen in Verbindung mit Laufsport. Nicht nur eine Reduktion des Muskelkaters, sondern auch eine Verbesserung der Ausdauerleistung wird in Zusammenhang mit einer Kompression der unteren Extremitäten diskutiert. (11, 12) (siehe Kapitel 1.1.2) Auch der klinische Einsatz der lokalen, statischen Kompression ist vielfältig (siehe Kapitel 1.1.1). Ein Einsatz in der sonst schwer vorzubeugenden Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie ist Gegenstand aktueller Forschung. 4 von 7 analysierte Studien deuten auf einen protektiven Effekt in der Prävention der CIPN hin. Autoren dieser und anderer Studien vermuten in der Verminderung des lokalen Blutflusses den entscheidenden Schlüsselmechanismus. (siehe Kapitel 1.1.4.2) (35, 36, 38, 42, 43)

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter lokaler Kompression nicht zu einer Abnahme des totalen Hämoglobins unter Kompression gekommen ist. Zwar konnte die Senkung der Temperatur reproduziert werden, jedoch gaben die NIRS-basierten Ergebnisse Grund zur Annahme, dass eine lokale, statische Kompression nicht zur Verminderung des lokalen Blutflusses führt. So kam es unter einer DSK der Hand zu statistisch signifikanten Anstiegen der lokalen Gewebesauerstoffsättigung und der Konzentrationen des oxygenierten Hämoglobins (gedeutet als Sauerstoffangebot) sowie Konzentrationsabfällen des desoxygenierten Hämoglobins (gedeutet als Gewebemetabolismus) und Abfällen der Gewebetemperatur. Beim Betrachten der Zeitfenster unmittelbar nach Start und Ende der Kompression wurde klar, dass es sich um einen sofort eintretenden Mechanismus handeln musste. Auch fiel auf, dass sowohl der TOI als auch das HHb in jeder Kompressionsdauer ähnlich hohe bzw. tiefe Niveaus erreichten, während das O<sub>2</sub>Hb und das THb offensichtlich mit zunehmender Kompressionsdauer anstiegen. Denkbar wäre also auch das Vorliegen von schnellen (offensichtlich nach wenigen Sekunden erreichten) Effekten und auch verzögerten Effekten. Dies könnte auch als Hinweis auf eine notwendige Tragedauer von mindestens 90 min gewertet werden, was jedoch mittels klinischer Studien abgeklärt werden muss.

Alle Erkenntnisse der DSK-Effekte auf die Gewebeoxygenierung, -temperatur sowie Hämoglobinkonzentrationen lassen sich mit der folgenden Hypothese vereinen:

Eine lokale, statische Kompression führt zu einer Senkung des lokalen Muskelmetabolismus und einer Steigerung des Sauerstoffangebots.

### **Korrelation zwischen den Gewebefeffekten der DSK und der intraindividuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit:**

Die postokklusive reaktive Hyperämie (PORH), als Reaktion auf eine arterielle Okklusion einer Extremität, wurde im Rahmen von vaskulären Okklusionstests (VOT) mittels NIRS betrachtet (siehe Kapitel 3.3.5 und 4.3.6.). Eine Betrachtung dieser PORH war zur Quantifizierung der individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit notwendig. Hierbei wurden drei Variablen herangezogen, deren Korrelationen zu den Effekten der am selben Tag durchgeführten DSK auf die Gewebeoxygenierung getestet wurden.

Im Rahmen dieser Korrelationstests konnte gezeigt werden, dass die individuellen maximalen Anstiege der Gewebeoxygenierung und die Fläche unter der Kurve während einer PORH statistisch signifikant mit den Anstiegen der Gewebeoxygenierung nach 5, 30 und 60 min DSK (innerhalb der 90-minütigen DSK) sowie mit der Fläche unter der Kurve (AUC) nach Beendigung der 90-minütigen DSK korrelierten ( $p < 0,05$ ). Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit (Surrogatparameter der Endothelfunktion) und den Effekten einer DSK geben könnte und dass es zu einer Aufhebung dieser Korrelation mit zunehmender Dauer der DSK kommen könnte.

Angenommen etwaige klinische Effekte der lokalen Kompression (siehe Kapitel 1.1.4) beruhen auf dem Anstieg der Gewebeoxygenierung (dieser korreliert mit mikrovaskulärer Reaktionsfähigkeit, siehe 4.3.6), dann könnte es sein, dass der individuelle Nutzen durch eine DSK umso stärker ist, je größer die mikrovaskuläre Reaktionsfähigkeit eines Menschen ist. Andersherum würde dies bedeuten, dass eine Einschränkung der Endothelfunktion (und damit der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit) mit geringeren Effekten durch eine DSK einhergehen könnten. Eine Untersuchung dieser potenziellen Zusammenhänge sollten in klinischen Studien berücksichtigt werden. Es gab jedoch keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit und den Effekten nach 90 min DSK auf die Gewebeoxygenierung. Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Effekte der DSK auf die Oxygenierung nur bis zu einer DSK-Dauer von 60 min von der individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit abhängen, und es bei einer zunehmenden DSK-Dauer (90 min) zu einer Aufhebung dieser Korrelation kommt. Daneben gab es keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern der PORH und den Effekten acht bis zehn Minuten nach der fünf-, 60- und 90-minütigen DSK. Der zuvor beschriebene Zusammenhang scheint also nur für die Effekte unmittelbar nach der 90-minütigen DSK zu gelten und nicht für spätere Zeitpunkte.

Zusammenfassend lagen starke Korrelationen zwischen den Ergebnissen der VOT und den Effekten der DSK auf die Gewebeoxygenierung vor. Ob und wie stark diese miteinander korrelierten, war von der Dauer der Kompression abhängig. Es kann somit von einem (zeitabhängigen) Zusammenhang zwischen den Effekten der DSK auf die lokale

Gewebeoxygenierung und der individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit ausgegangen werden.

### **5.2.3 Subjektive Beurteilung**

Die subjektiven Beurteilungen einer 20-minütigen Kompression mittels zwei OP-Handschuhen in Untergröße an der einen und einer DSK an der anderen Hand, gaben Hinweise darauf, dass die DSK komfortabler war als die OP-Handschuhkompression. In Hinblick auf den klinischen Nutzen der Kompressionstherapie ist die Adhärenz der Patient\*innen ein wichtiger Aspekt. Falls die DSK einen vergleichbaren oder besseren klinischen Effekt zeigt, wäre sie, bei positiveren subjektiven Beurteilungen, besser geeignet als die OP-Handschuhe. Ergänzend zu dieser Befragung wurden zusätzlich zwölf Proband\*innen nach einer 90-minütigen DSK sowie 90-minütigen OP-Handschuhkompression gefragt, wie sie die Kompressionen empfanden. Keiner der Proband\*innen beschrieb die DSK als unangenehm.

Diese Befragung sollte vor allem dazu dienen, unerwünschte Nebenwirkungen der Kompression, die zu einem Abbruch der DSK im experimentellen wie auch im späteren klinischen Gebrauch führen würden, abzuschätzen, was sich hiermit als unwahrscheinlich einschätzen ließ.

## **5.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit**

Klinisch wird die lokale, statische Kompression bereits erfolgreich bei unterschiedlichen Krankheitsbildern sowie im Leistungssport angewendet (siehe Kapitel 1.1). Besonders ausschlaggebend für die Initiierung der vorliegenden Arbeit waren die wissenschaftlichen Anwendungen der Kompression in Studien zur Prävention einer CIPN. Ziel dieser Arbeit war es, eine solche Kompression auf Ihre lokalen mikrozirkulatorischen Effekte zu testen und sie weiterzuentwickeln. Im Zuge dessen wurde eine alltagstaugliche, komfortable und umweltfreundliche Alternative zu der auf OP-Handschuhen basierten Kompression entwickelt. Diese druckadjustierte statische Kompression erzeugte durch eigens entwickelte Pelotten optimierte Kompressionsdrücke in der palmaren Hand und im plantaren Fuß. Die Herangehensweise sah dabei schrittweise Testungen der DSK und iterative Vergleiche mit der herkömmlichen OP-Handschuhkompression vor. Bei der Analyse der lokalen mikrozirkulatorischen Effekte wurden weitreichende Hinweise auf physiologische Veränderungen unter dieser lokalen Kompression entdeckt. Diese tragen zum Verständnis etwaiger klinischer Effekte von Kompression bei (siehe Kapitel 1.1). Somit wurden die Weiterentwicklung der Kompressionstherapie und die Analyse der Effekte auf die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation und damit die Ziele dieser Arbeit, die zur Beantwortung der Primär- und Sekundärhypothesen (siehe Kapitel 2) erforderlich waren, erreicht.

Das Verhältnis von vergangenen Studien der letzten Jahrzehnte „zum Thema Kompression zur Prävention/Therapie der CIPN“ verglichen zu den aktuell laufenden Studien (7:8, siehe Kapitel 1.1.4) unterstreicht die klinische Aktualität von der Kompressionstherapie in der CIPN-Prävention. Während alle 15 Arbeiten einen klinischen Fokus hatten/haben, verfolgt diese Arbeit als einzige einen experimentellen Ansatz zur Klärung von Gewebefeffekten der lokalen, statischen Kompression (35-38, 41, 118) Nur wenige dieser Arbeiten nutzten neben klinischen Instrumenten auch die Thermografie. (35, 36, 41) Diese Arbeit setzt an das bisherige physiologische Wissen zum Effekt von Kompression auf das Gewebe an, indem sie zunächst thermografische Effekte aus anderen Arbeiten reproduziert und im Anschluss (in diesem Zusammenhang) neue Methoden einsetzt wie die NIRS. Die Entwicklung der DSK wurde iterativ gestaltet und immer wieder mit der OP-Handschuhkompression verglichen.

Alle angewandten Methoden wurden ausführlich validiert und getestet. Vor jeder Versuchsreihe wurde ein streng standardisiertes Schema festgelegt, welches angelehnt an die Literatur und die Ergebnisse der Vorexperimente war. Auch die Auswertungen in dieser Arbeit waren an die Literatur angelehnt und streng standardisiert. Die tabellarischen Studienprotokolle dieser Pilotstudie (siehe Tabelle 4) stellen die Grundlage für eine Reproduzierung aller Schritte zur Durchführung und Auswertung der Experimente in Folgestudien dar.

Für die neuen Erkenntnisgewinne dieser Studie wurden keine Patient\*innen eingeschlossen. Alle beschriebenen Erkenntnisse konnten in einem gesunden jungen Proband\*innenkollektiv, ausschließlich mittels nicht-invasiven Messverfahren, gewonnen werden. Die äußerst gut verträgliche und nebenwirkungsarme Kompression stellte für keinen Probanden und keine Probandin eine Belastung dar (siehe Kapitel 4.4).

Der Mehrwert dieser Arbeit besteht nicht nur in einem neuen Erkenntnisgewinn im Effekt von Kompression auf die Mikrozirkulation, sondern auch in der Weiterentwicklung der bisherigen OP-Handschuhkompression bzw. in der Entstehung eines neuen Produkts (siehe Abbildung 13). Dieses ist die Grundlage für eine umweltfreundliche, alltagstaugliche und hygienische Kompressionstherapie.

Während die lokale, statische Kompression bereits in einigen klinischen Anwendungsgebieten erfolgreich eingesetzt wurde und deren Effektivität wissenschaftlich belegt ist, bleibt ihre Wirksamkeit in der Prävention und Therapie der CIPN offen. Weil nur 4 von 7 analysierte Studien eine Wirksamkeit andeuten, offenbart diese Arbeit eine Schwäche, indem sie gerade dieses Anwendungsbeispiel als Referenz heranzieht. Die genaue Umsetzung der Kompression, einschließlich ihrer Dauer, des Kompressionsdrucks und der komprimierten Körperbereiche, variiert je nach klinischem Kontext. Die beobachteten Effekte der lokalen, statischen Kompression (wie bei der OP-Handschuh-Kompression und der druckadjustierten statischen Kompression) können nicht direkt auf andere Anwendungsbereiche übertragen werden. Eine detaillierte

Untersuchung mittels nahinfrarotspektroskopischer und infrarotthermografischer Methoden dieser Kompressionsformen in anderen Anwendungsgebieten ist erforderlich, um Aufschluss über die Übertragbarkeit der Effekte zu erhalten. Weitere Schwächen dieser Arbeit ergeben sich aus den Limitationen einer Pilotstudie, welche in dieser Arbeit einen Erkenntnisgewinn an einer geringen Fallzahl und in einem gesunden Proband\*innenkollektiv vorsah. Um Aussagen darüber machen zu können, ob gezeigte Effekte der DSK auch auf ältere Proband\*innen oder auf Patient\*innen übertragbar sind, werden weitere Messreihen in entsprechenden Personengruppen notwendig sein. Diese sind Teil von Folgearbeiten. (121) Auch die Frage nach der klinischen Wirksamkeit der DSK in der Therapie und Prävention von unterschiedlichen Erkrankungen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt werden und muss Gegenstand klinischer Folgearbeiten sein.

Für den iterativen Vergleich der DSK mit der OP-Handschuhkompression wurde auf retrospektive Temperaturmessungen aus anderen Arbeiten zurückgegriffen. Es wurden keine eigenen thermografischen Messungen unter OP-Handschuhkompression durchgeführt. Zudem wurden NIRS-Messungen lediglich in Verbindung mit DSK und nicht unter OP-Handschuhkompression durchgeführt. Ein noch besserer Vergleich zwischen beiden Kompressionsformen ist möglich, wenn die Thermographie und die NIRS auch unter OP-Handschuhkompressionen durchgeführt werden.

## 5.4 Klinische/wissenschaftliche Implikationen und Fazit

Die lokale Handkompression führt nach Erkenntnissen dieser Arbeit nicht zum Abschnüren von Blutgefäßen und damit verbundenen Restriktionen von Blutzufuhr. Die präsentierten nahinfrarotspektroskopisch und infrarotthermografisch abgeleiteten Daten dieser Arbeit legen vielmehr eine Beeinflussung der Stoffwechsellage und Steigerung der Gewebeoxygenierung nahe (siehe Kapitel 4.3.3). Zur physiologischen Analyse von Stoffwechsel- und Durchblutungsveränderungen während einer DSK könnten bildgebende Verfahren wie ein funktionelles MRT oder ein Perfusions-MRT genutzt werden. Um zu prüfen, ob tatsächlich eine veränderte Stoffwechsellage während der DSK vorliegt, könnten spezielle NIRS-Messungen durchgeführt werden: In Verbindung mit venösen und arteriellen Okklusionen kann eine NIRS ebenfalls reproduzierbare Informationen über den oxidativen Muskelstoffwechsel liefern. (122-124) Wenn der Gewebeeffekt einer Handkompression noch besser verstanden wird, kann diese Information genutzt werden, um die Kompressionstherapie gezielt weiter zu optimieren. Ob die gezeigten DSK-Effekte dieser Arbeit generell reproduzierbar sind und auch bei älteren Proband\*innen sowie Patient\*innen auftreten, muss in zukünftigen Arbeiten untersucht werden.

Ausblick auf und Empfehlungen für zukünftige klinische Studien: Um die Wirksamkeit der DSK als präventive Therapie gegen CIPN und andere Erkrankungen zu beweisen, können longitudinale Studien bei betroffenen Patient\*innen weiterhelfen. Hierzu kann eine randomisiert-kontrollierte Studie mit einer Interventions- und einer Kontrollgruppe, wie auch eine Studie mit einer einzigen Kohorte von Patient\*innen, bei der stets nur eine Hand komprimiert wird und diese mit der anderen Hand verglichen wird, durchgeführt werden. Neben subjektiven Messmethoden mittels Fragebögen, wie sie z.B. in den zitierten CIPN-Studien oft verwendet wurden (35, 36, 41), wäre eine Erfassung von (teilweise objektiven) Parametern, sinnvoll. Es gab in dieser Arbeit Anhalt dafür, dass die Kompression sicher und frei von Nebenwirkungen ist. Um jedoch konkrete Empfehlungen zum Kompressionszeitpunkt, der klinischen Nutzungsdauer, sowie dem optimalen Kompressionsdruck und der Kompressionsfläche geben zu können, sind auch hierzu weitere, vor allem klinische Studien notwendig.

All diese Maßnahmen und Studien sind sinnvoll, um die Effekte der Kompression auf das Gewebe besser zu verstehen und klinisch etablierte sowie wissenschaftlich getestete Anwendungsbereiche (siehe Kapitel 1.1) zu optimieren.



## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Effekte der statischen Kompressionstherapie der Hände auf nahinfrarotspektroskopisch und infrarotthermografisch ermittelte Gewebeparameter bei gesunden Proband\*innen untersucht. Die Kompressionstherapie wurde in Studien zur Prävention einer CIPN oft mittels OP-Handschuhen durchgeführt. (35, 36, 41) Eine Weiterentwicklung dieser OP-Handschuh-Kompression war ein Teilziel dieser Arbeit. Im Zuge dessen wurden manometrische und thermografische Messungen durchgeführt und die sogenannte druckadjustierte, statische (lokale) Kompression (DSK) entwickelt (siehe Kapitel 3.3.2). Diese DSK zeichnete sich durch das Nutzen von wiederverwendbaren Stoff-Kompressionshandschuhen sowie das Nutzen einer palmaren/plantaren Pelotte aus. Verglichen zu der herkömmlichen OP-Handschuhkompression wurden hierdurch mit Blick auf die Handinnenfläche gleichmäßiger verteilte Kompressionsdrücke auf die Hand erreicht (siehe Kapitel 4.1.3). Darüber hinaus führte die DSK zur Reduktion der Fingerkuppentemperatur, die ebenfalls vergleichbar mit der Reduktion unter OP-Handschuhkompression in Studien zur Prävention einer CIPN war (siehe Kapitel 4.1.2). Bezüglich des Tragekomforts wurde die DSK wesentlich besser bewertet (siehe Kapitel 4.4). Ob die DSK klinische Effekte in der Prävention und Therapie von Erkrankungen, wie etwa der CIPN, zeigt, muss in klinischen Studien getestet werden. Der Fokus lag in dieser Arbeit auf dem Einfluss einer solchen lokalen akralen Kompression auf das Gewebe, speziell auf die Gewebedurchblutung, den Stoffwechsel und die Oxygenierung. Hierzu wurden nahinfrarotspektroskopische Messungen der Hände und orientierend der Füße durchgeführt (siehe Kapitel 3.3.3). Es zeigte sich eine Konzentrationszunahme des oxygenierten Hämoglobins (gedeutet als Sauerstoffangebot) und eine Konzentrationsabnahme des desoxygenierten Hämoglobins (gedeutet als metabolischer Sauerstoffbedarf) mit resultierender Steigerung der lokalen Gewebeoxygenierung, bei gleichbleibendem totalen Hämoglobin (gedeutet als lokale Perfusion) (siehe Kapitel 4.3.3). Die Primärhypothese einer optimierten Gewebeoxygenierung durch eine druckadjustierte, statische (lokale) Kompression der Hände (siehe Kapitel 2.1) konnte somit bestätigt werden. Die Annahme, dass eine lokale Kompression zu einer mikrovaskulären Abschnürung und einem verminderten lokalen Blutfluss führt (35, 36, 38, 42, 43), konnte dagegen widerlegt werden. Zusätzlich dazu wurden die individuellen mikrovaskulären Reaktionsfähigkeiten durch die jeweiligen endothelabhängigen reaktiven Hyperämien nach arteriellen Okklusionen ausgewertet. Das Ausmaß der reaktiven Hyperämien korrelierte mit dem Anstieg der Gewebeoxygenierung nach 5, 30 und 60 min DSK (siehe 4.3.6). Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der individuellen (mikro)vaskulären Reaktionsfähigkeit (Surrogatparameter der Endothelfunktion) und den Gewebefeffekten einer DSK geben könnte und dass es zu einer Aufhebung dieser Korrelation mit zunehmender Dauer der DSK kommen könnte.

## 7 Literaturverzeichnis

1. B. Linnemann WB, T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley, J. Meyer, K. Mühlberg, O. J. Müller, T. Noppeney, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk, J. Beyer-Westendorf. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin. 2023.
2. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):Cd001484.
3. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):Cd004002.
4. Rockson SG, Keeley V, Kilbreath S, Szuba A, Towers A. Cancer-associated secondary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):22.
5. Michael Koller MO. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen eV (GDL). 2017.
6. Anthonissen M, Daly D, Janssens T, Van den Kerckhove E. The effects of conservative treatments on burn scars: A systematic review. *Burns.* 2016;42(3):508-18.
7. Nast A, Gauglitz G, Lorenz K, Metelmann H-R, Paasch U, Strnad V, Weidmann M, Werner RN, Bauerschmitz J. S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids) – Update 2020. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2021;19(2):312-27.
8. Rockson SG, Whitworth PW, Cooper A, Kania S, Karnofel H, Nguyen M, Shadduck K, Gingerich P, Armer J. Safety and effectiveness of a novel nonpneumatic active compression device for treating breast cancer-related lymphedema: A multicenter randomized, crossover trial (NILE). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(6):1359-66.e1.
9. Löser C, Brom J. Keloid of the toe: Novel pressure treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(1):83-5.
10. Sun M, Wang Y, Xue C, Zhu J. Pressure therapy with a novel compressive device for auricular keloids treatment after surgical excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(10):2776-820.
11. Kabongo KM, Emeran A, Bosch AN. Do upper leg compression garments aid performance and reduce exercise-induced muscle damage in recreational marathon runners? *S Afr J Sports Med.* 2022;34(1):v34i1a14169.
12. Engel FA, Holmberg HC, Sperlich B. Is There Evidence that Runners can Benefit from Wearing Compression Clothing? *Sports Med.* 2016;46(12):1939-52.
13. Brown F, Gissane C, Howatson G, van Someren K, Pedlar C, Hill J. Compression Garments and Recovery from Exercise: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017;47(11):2245-67.
14. da Silva CA, Helal L, da Silva RP, Belli KC, Umpierre D, Stein R. Association of Lower Limb Compression Garments During High-Intensity Exercise with Performance and Physiological Responses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med.* 2018;48(8):1859-73.
15. C. Schwahn-Schreiber SR-S, F.X. Breu, E. Rabe, I. Buschmann WDI, G. Lulay, A. Miller, E. Valesky. S1-Leitlinie Intermittierende pneumatische Kompression (IPK, AIK) AWMF Registernummer: 037/007. 2017.
16. Delis KT, Knaggs AL. Duration and amplitude decay of acute arterial leg inflow enhancement with intermittent pneumatic leg compression: an insight into the implicated physiologic mechanisms. *J Vasc Surg.* 2005;42(4):717-25.
17. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav.* 2017;7(1):e00558.
18. Park-Simon M. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. AGO eV DGGG eV, DGK eV. 2020.
19. Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).

20. Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, Sottani C, Minoia C, D'Incalci M, Zucchetti M, Marmiroli P, Tredici G. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology*. 2000;21(3):389-93.
21. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70.
22. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.
23. Hu LY, Mi WL, Wu GC, Wang YQ, Mao-Ying QL. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(2):184-96.
24. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(6):419-37.
25. Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108116.
26. Soutati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos MA, Papadimitriou C. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):473-83.
27. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol*. 1992;19(5):580-96.
28. Roberts JT. The structure and significance of blood vessels in peripheral nerves (vasa nervorum). *Anat Rec*. 1946;94:491.
29. Prahm C, Heinzl J, Kolbenschlag J. Blood Supply and Microcirculation of the Peripheral Nerve. In: Phillips JB, Hercher D, Hausner T, editors. *Peripheral Nerve Tissue Engineering and Regeneration*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 35-79.
30. Kirchmair R, Tietz AB, Panagiotou E, Walter DH, Silver M, Yoon YS, Schratzberger P, Weber A, Kusano K, Weinberg DH, Ropper AH, Isner JM, Losordo DW. Therapeutic angiogenesis inhibits or rescues chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2014;9(6):e101114.
34. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Smith EML, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3325-48.
35. Tsuyuki S, Senda N, Kanng Y, Yamaguchi A, Yoshibayashi H, Kikawa Y, Katakami N, Kato H, Hashimoto T, Okuno T, Yamauchi A, Inamoto T. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(1):61-7.
36. Tsuyuki S, Yamagami K, Yoshibayashi H, Sugie T, Mizuno Y, Tanaka S, Kato H, Okuno T, Ogura N, Yamashiro H, Takawa H, Kikawa Y, Hashimoto T, Kato T, Takahara S, Katayama T, Yamauchi A, Inamoto T. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast*. 2019;47:22-7.
37. Tsuyuki S, Hamada-Nishimoto M, Kang Y, Katayama T. [Possibility of Prolonging Treatment by Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy Using Compression Therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022;49(11):1241-5.
38. Ohno T, Mine T, Yoshioka H, Kosaka M, Matsuda S, De Kerckhove M, De Kerckhove C, Irie J, Inoue K, Haraguchi M, Kitajima M, Shinichiro I, Tokai H, Tanaka T, Izumida R. Management of peripheral neuropathy induced by nab-paclitaxel treatment for breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(8):4213-6.
39. Kotani H, Terada M, Mori M, Horisawa N, Sugino K, Kataoka A, Adachi Y, Gondou N, Yoshimura A, Hattori M, Sawaki M, Takahata C, Kobara M, Iwata H. Compression therapy using surgical gloves does not prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy: results from a double-blind phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2021;21(1):548.

40. Yamanouchi K, Kuba S, Matsumoto M, Yano H, Morita M, Sakimura C, Otsubo R, Hidaka M, Nagayasu T, Eguchi S. An Evaluation of the Efficacy of Compression Therapy Using Sleeves and Stockings to Prevent Docetaxel-induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients. *Acta Med Okayama*. 2022;76(6):689-94.
41. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, Kanehisa F, Hiramatsu M, Takagi R, Yokota I, Katoh N, Taguchi T. Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. *Breast*. 2020;49:219-24.
42. Bandla A, Sundar R, Liao LD, Sze Hui Tan S, Lee SC, Thakor NV, Wilder-Smith EP. Hypothermia for preventing chemotherapy-induced neuropathy - a pilot study on safety and tolerability in healthy controls. *Acta Oncol*. 2016;55(4):430-6.
43. Bandla A, Tan S, Kumarakulasinghe NB, Huang Y, Ang S, Magarajah G, Hairom Z, Lim JSJ, Wong A, Chan G, Ngoi N, Ang E, Lee YM, Chan A, Lee S-C, Thakor N, Wilder-Smith E, Sundar R. Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(8):3691-9.
44. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):143-50.
45. Welch WJ. Intrarenal oxygen and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(10):1002-5.
46. Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):173-80.
47. De Backer D, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(5):361-6.
48. McGuire D, Gotlib A, King J. Capillary Refill Time. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
49. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):341-51.
50. Iannetta D, Inglis EC, Soares RN, McLay KM, Pogliaghi S, Murias JM. Reliability of microvascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy across a variety of ischemic periods in young and older individuals. *Microvasc Res*. 2019;122:117-24.
51. Soares RN, Somani YB, Proctor DN, Murias JM. The association between near-infrared spectroscopy-derived and flow-mediated dilation assessment of vascular responsiveness in the arm. *Microvasc Res*. 2019;122:41-4.
52. Rosenberry R, Munson M, Chung S, Samuel TJ, Patik J, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Nelson MD. Age-related microvascular dysfunction: novel insight from near-infrared spectroscopy. *Exp Physiol*. 2018;103(2):190-200.
53. Orbegozo Cortes D, Rahmania L, Irazabal M, Santacruz C, Fontana V, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Microvascular reactivity is altered early in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*. 2016;17(1):59.
54. Townsend DK, Deysher DM, Wu EE, Barstow TJ. Reduced insulin sensitivity in young, normoglycaemic subjects alters microvascular tissue oxygenation during postocclusive reactive hyperaemia. *Exp Physiol*. 2019;104(6):967-74.
55. McLay KM, Fontana FY, Nederveen JP, Guida FF, Paterson DH, Pogliaghi S, Murias JM. Vascular responsiveness determined by near-infrared spectroscopy measures of oxygen saturation. *Exp Physiol*. 2016;101(1):34-40.
56. McLay KM, Nederveen JP, Pogliaghi S, Paterson DH, Murias JM. Repeatability of vascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy. *Physiol Rep*. 2016;4(9).
57. Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):544-60.
58. Martin DS, Levett DZ, Bezemer R, Montgomery HE, Grocott MP, Caudwell Xtreme Everest Research G. The use of skeletal muscle near infrared spectroscopy and a vascular occlusion test at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013;14(3):256-62.

59. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 2):658-67.
60. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
61. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res*. 2002;55(2):250-60.
62. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):597-604.
63. Goswami N, Gorur P, Pilsl U, Anyaehie B, Green DA, Bondarenko AI, Roessler A, Hinghofer-Szalkay HG. Effect of orthostasis on endothelial function: a gender comparative study. *PLoS One*. 2013;8(8):e71655.
64. Harker LA, Schwartz SM, Ross R. Endothelium and arteriosclerosis. *Clin Haematol*. 1981;10(2):283-96.
65. Davis JW. Some acute effects of smoking on endothelial cells and platelets. *Adv Exp Med Biol*. 1990;273:107-18.
66. Cohen RA, Weisbrod RM, Gericke M, Yaghoubi M, Bierl C, Bolotina VM. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and inhibition of store-operated Ca<sup>2+</sup> influx. *Circ Res*. 1999;84(2):210-9.
67. Golshiri K, Ataei Ataabadi E, Portilla Fernandez EC, Jan Danser AH, Roks AJM. The importance of the nitric oxide-cGMP pathway in age-related cardiovascular disease: Focus on phosphodiesterase-1 and soluble guanylate cyclase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(2):67-80.
68. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *The Journal of physiology*. 2007;585(Pt 1):295-303.
69. Patterson GC. The role of intravascular pressure in the causation of reactive hyperaemia in the human forearm. *Clin Sci*. 1956;15(1):17-25.
70. Blair DA, Glover WE, Roddie IC. The abolition of reactive and post-exercise hyperaemia in the forearm by temporary restriction of arterial inflow. *J Physiol*. 1959;148:648-58.
71. Grunewald M, Avraham I, Dor Y, Bachar-Lustig E, Itin A, Jung S, Chimenti S, Landsman L, Abramovitch R, Keshet E. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006;124(1):175-89.
72. Li X, Ma N, Xu J, Zhang Y, Yang P, Su X, Xing Y, An N, Yang F, Zhang G, Zhang L, Xing Y. Targeting Ferroptosis: Pathological Mechanism and Treatment of Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1587922.
73. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78(1):22-7.
74. Gomez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, Pinsky MR. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1600-7.
75. Samraj RS, Lopez-Colon D, Kerrigan M, Fricker FJ, Pietra BA, Bleiweis M, Gupta D. Thenar Muscle Oxygen Saturation Using Vascular Occlusion Test: A Novel Technique to Study Microcirculatory Abnormalities in Pediatric Heart Failure Patients. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(6):1151-8.
76. Barstow TJ. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol (1985)*. 2019;126(5):1360-76.
77. Soares RN, George MA, Proctor DN, Murias JM. Differences in vascular function between trained and untrained limbs assessed by near-infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(10):2241-8.
78. Soares RN, Murias JM. Near-infrared spectroscopy assessment of microvasculature detects difference in lower limb vascular responsiveness in obese compared to lean individuals. *Microvasc Res*. 2018;118:31-5.
79. Schünke M SE. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. 2014.

80. PicoPress M. MICROLAB ELETTRONICA PicoPress Technical manual Rev. 6: PicoPress Cod. M-1207. 2021.
81. Riebe H, Konschake W, Haase H, Jünger M. Interface pressure and venous drainage of two compression stocking types in healthy volunteers and in patients with hemodynamic disturbances of the legs. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(2):175-83.
82. Hara H, Hamanaka N, Yoshida M, Ikehata N, Tachibana S, Nakakawaji K, Mihara M. Variability in compression pressure of multi-layer bandaging applied by lymphedema therapists. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):959-63.
83. Politi S, Aloisi A, Jr., Bartoli V, Guglietta A, Magnifica F. Infrared Thermography Images Acquisition for a Technical Perspective in Screening and Diagnostic Processes: Protocol Standardized Acquisition. *Cureus.* 2021;13(11):e19931.
84. Shokri T, Lighthall JG. Perfusion dynamics in pedicled and free tissue reconstruction: Infrared thermography and laser fluorescence video angiography. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(2):102751.
85. Childs C, Soltani H. Abdominal Cutaneous Thermography and Perfusion Mapping after Caesarean Section: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22).
86. de Weerd L, Miland AO, Mercer JB. Perfusion dynamics of free DIEP and SIEA flaps during the first postoperative week monitored with dynamic infrared thermography. *Ann Plast Surg.* 2009;62(1):42-7.
87. Dang J, Lin M, Tan C, Pham CH, Huang S, Hulsebos IF, Yenikomshian H, Gillenwater J. Use of Infrared Thermography for Assessment of Burn Depth and Healing Potential: A Systematic Review. *J Burn Care Res.* 2021.
88. Khaksari K, Nguyen T, Hill B, Quang T, Perreault J, Gorti V, Malpani R, Blick E, González Cano T, Shadgan B, Gandjbakhche AH. Review of the efficacy of infrared thermography for screening infectious diseases with applications to COVID-19. *J Med Imaging (Bellingham).* 2021;8(Suppl 1):010901.
89. Ioannou S. Functional Infrared Thermal Imaging: A Contemporary Tool in Soft Tissue Screening. *Scientific reports.* 2020;10(1):9303-.
90. Oliveira J, Vardasca R, Pimenta M, Gabriel J, Torres J. Use of infrared thermography for the diagnosis and grading of sprained ankle injuries. *Infrared Physics and Technology.* 2016;76:530-41.
91. Zenunaj G, Lamberti N, Manfredini F, Traina L, Acciarri P, Bisogno F, Scian S, Serra R, Abatangelo G, Gasbarro V. Infrared Thermography as a Diagnostic Tool for the Assessment of Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease Undergoing Infrapopliteal Endovascular Revascularisations. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9).
92. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation.* 1969;39(1):131-8.
93. Ibsen B. Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Dis Chest.* 1967;52(4):425-9.
94. Shiga T, Yamamoto K, Tanabe K, Nakase Y, Chance B. Study of an algorithm based on model experiments and diffusion theory for a portable tissue oximeter. *J Biomed Opt.* 1997;2(2):154-61.
95. Wang L, Yoshikawa T, Hara T, Nakao H, Suzuki T, Fujimoto S. Which common NIRS variable reflects muscle estimated lactate threshold most closely? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006;31(5):612-20.
96. Zhang C, Modlesky CM, McCully KK. Measuring tibial hemodynamics and metabolism at rest and after exercise using near-infrared spectroscopy. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021;46(11):1354-62.
97. Manfredini F, Lamberti N, Ficarra V, Tsolaki E, Straudi S, Zamboni P, Basaglia N, Gasbarro V. Biomarkers of Muscle Metabolism in Peripheral Artery Disease: A Dynamic NIRS-Assisted Study to Detect Adaptations Following Revascularization and Exercise Training. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5).
98. Bopp CM, Townsend DK, Warren S, Barstow TJ. Relationship between brachial artery blood flow and total [hemoglobin+myoglobin] during post-occlusive reactive hyperemia. *Microvasc Res.* 2014;91:37-43.

99. Kinoshita H, Akahori T, Nakamura E, Okawa H, Kawahito S, Kitahata H, Fujiwara Y. Tissue oxygenation index reflects changes in forearm blood flow after brief ischemia. *J Med Invest.* 2017;64(3.4):228-32.
100. Beilman GJ, Myers D, Cerra FB, Lazaron V, Dahms RA, Conroy MJ, Hammer BE. Near-infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopic assessment of tissue energetics in an isolated, perfused canine hind limb model of dysoxia. *Shock.* 2001;15(5):392-7.
101. Puyana JC, Soller BR, Zhang S, Heard SO. Continuous measurement of gut pH with near-infrared spectroscopy during hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;46(1):9-15.
102. Rhee P, Langdale L, Mock C, Gentilello LM. Near-infrared spectroscopy: continuous measurement of cytochrome oxidation during hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(1):166-70.
103. Girardis M, Rinaldi L, Busani S, Flore I, Mauro S, Pasetto A. Muscle perfusion and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy in septic-shock and non-septic-shock patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1173-6.
104. Giannotti G, Cohn SM, Brown M, Varela JE, McKenney MG, Wiseberg JA. Utility of near-infrared spectroscopy in the diagnosis of lower extremity compartment syndrome. *J Trauma.* 2000;48(3):396-9; discussion 9-401.
105. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O<sub>2</sub> saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma.* 2000;48(4):637-42.
106. Perrey S, Ferrari M. Muscle Oximetry in Sports Science: A Systematic Review. *Sports Med.* 2018;48(3):597-616.
107. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1316-26.
108. Roldán M, Kyriacou PA. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Traumatic Brain Injury (TBI). *Sensors (Basel).* 2021;21(5).
109. Shimizu N, Gilder F, Bissonnette B, Coles J, Bohn D, Miyasaka K. Brain tissue oxygenation index measured by near infrared spatially resolved spectroscopy agreed with jugular bulb oxygen saturation in normal pediatric brain: a pilot study. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(3):181-4.
110. Manfredini F, Lamberti N, Rossi T, Mascoli F, Basaglia N, Zamboni P. A Toe Flexion NIRS assisted Test for Rapid Assessment of Foot Perfusion in Peripheral Arterial Disease: Feasibility, Validity, and Diagnostic Accuracy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(2):187-94.
111. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain.* 2016;13:67-75.
112. Bfarm. Fachinformation/Zusammenfassung des Arzneimittels: Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022.
113. Groothuis JT, van Vliet L, Kooijman M, Hopman MT. Venous cuff pressures from 30 mmHg to diastolic pressure are recommended to measure arterial inflow by plethysmography. *J Appl Physiol (1985).* 2003;95(1):342-7.
114. Skoog J, Zachrisson H, Lindenberger M, Ekman M, Ewerman L, Länne T. Calf venous compliance measured by venous occlusion plethysmography: methodological aspects. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(2):245-56.
115. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
116. Vogelzang NJ, Frenning DH, Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep.* 1980;64(10-11):1159-60.
117. Paty JG, Jr., Ruffner BW, Jr. Bleomycin-vinblastine associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 1980;7(6):927-8.
118. Kang YJ, Yoon CI, Yang YJ, Baek JM, Kim YS, Jeon YW, Rhu J, Yi JP, Kim D, Oh SJ. A randomized controlled trial using surgical gloves to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy by paclitaxel in breast cancer patients (AIUR trial). *BMC Cancer.* 2023;23(1):570.
119. Shitzer A, Kleiner MK. On the relationship between blood perfusion, metabolism and temperature in biological tissue heat balance. *J Biomech Eng.* 1980;102(2):162-9.

120. Cooper KE. Some responses of the cardiovascular system to heat and fever. *Can J Cardiol.* 1994;10(4):444-8.
121. A. Haspel RR, J. Mohammad B, Lischke, H. Habazettl, A. Schmidt-Lucke, S. Ochsenreither, U. Keller, C. Schmidt-Lucke. Chemotherapy-induced endothelial damage as underlying cause for peripheral neuropathy and reduced metabolism in pressure-adjusted static compression for chemotherapy-induced peripheral neuropathies. *European Hematology Association Congress (08/2022, Wien).* 2022.
122. Zhang C, Hodges B, McCully KK. Reliability and reproducibility of a four arterial occlusions protocol for assessing muscle oxidative metabolism at rest and after exercise using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas.* 2020;41(6):065002.
123. Lucero AA, Addae G, Lawrence W, Neway B, Credeur DP, Faulkner J, Rowlands D, Stoner L. Reliability of muscle blood flow and oxygen consumption response from exercise using near-infrared spectroscopy. *Exp Physiol.* 2018;103(1):90-100.
124. Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka T, Osada T, Hattori M, Miyakawa S. Impaired muscle oxygen metabolism in uremic children: improved after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):473-80.





## 8 Anhang

© MEDIACC

Code des Versuchs: \_\_\_\_\_

### Fragebogen Nahinfrarotspektroskopie der Hand

Datum:

Uhrzeit:

Untersucher-Pseudonym:

Probandenpseudonym:

1) Raumtemperatur (°C): \_\_\_\_\_  
Temperatur der Hand (in °C; L/R): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Bildnr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

2) Bitte ankreuzen. Bei unzutreffend: nicht ankreuzen und erläutern

- Proband fühlt sich wohl
- Proband ist 20 min vor Messung im Raum gewesen
- Dem Probanden ist nicht unangenehm warm oder kalt
- Proband ist nicht besonders hungrig oder durstig
- Proband hat heute noch kein Sport gemacht
- Proband hat heute noch kein Koffein zu sich genommen
- Proband verspürt keine Schmerzen/Juckreiz/Unannehmlichkeiten an Händen und Füßen vor der Messung

Erläuterung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3) RR-Messung (in mmHg): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Puls: \_\_\_\_\_

4) Lokalisation der 60 min Hand-Kompression + 4 min arterielle Handgelenks-Kompression :  
(benutzter NIRS-Channel)

rechte Hand (Channel: \_\_\_\_\_)  linke Hand (Channel: \_\_\_\_\_)

5) Zeiten (in Sekunden) (bei Korrektur: Durchstreichen und in zweites Feld erneut eintragen)

Start: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 1: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 2: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 3: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 4: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 5: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 6: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 7: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 8: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 9: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

(Event 10: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 11: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 12: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Event 13: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ Event 14: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ Event 15: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ Event 16: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ )

6) Rechtshänder   
Linkshänder

7) letzte Periode vor  
\_\_\_\_\_ Tagen

8) Bemerkung/Zwischenfälle:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1 / 1

Abbildung 39) Dokumentationsbogen „Nahinfrarotspektroskopie der Hand“  
Beispielhafter Dokumentationsbogen, wie er für jede Untersuchung in dieser Arbeit zur Dokumentation des  
Versuchsablaufs genutzt wurde.

## Fragebogen subjektive Beurteilung des Tragens von OP-Handschuh-Kompression vs. adjustierte Kompression

Es soll simultan die eine Hand für 20 min komprimiert werden mittels zweier OP-Handschuhe (übereinander gezogen, eine Nummer kleiner als empfohlen) und die andere Hand 20 min mittels adjustierter Kompression (Juzo-Handschuh Kompressionsklasse 2, in empfohlener Größe + passende Pelotte)

Datum:

Uhrzeit:

Untersucher-Pseudonym:

Probandenpseudonym:

Größe getragene OP-Handschuhe (eine Nummer kleiner als empfohlen): \_\_\_\_\_

Größe getragene Juzo-Kompressionshandschuhe (=empfohlene Größe): \_\_\_\_\_

Handseite OP-Handschuhe: \_\_\_\_\_ Handseite adjustierte Kompression: \_\_\_\_\_

Bitte markieren Sie nach 20-minütigem Tragen folgende subjektiv wahrgenommene Empfindungen auf der grauen Linie:

### A) Für die OP-Handschuhe:

Tragekomfort:	Sehr angenehm	_____	Sehr unangenehm
Sensitivität:	uneingeschränkt	_____	Sehr eingeschränkt
Bewegung:	uneingeschränkt	_____	Sehr eingeschränkt
Schwitzen:	Keine Schwitzen	_____	Stärkstes Schwitzen
Druck:	Keine Druck	_____	Stärkster Druck
Schmerzen:	Keine Schmerzen	_____	Stärkste Schmerzen

### B) Für die adjustierte Kompression mittels Juzo Kompressionshandschuh + Pelotte

Tragekomfort:	Sehr angenehm	_____	Sehr unangenehm
Sensitivität:	uneingeschränkt	_____	Sehr eingeschränkt
Bewegung:	uneingeschränkt	_____	Sehr eingeschränkt
Schwitzen:	Keine Schwitzen	_____	Stärkstes Schwitzen
Druck:	Keine Druck	_____	Stärkster Druck
Schmerzen:	Keine Schmerzen	_____	Stärkste Schmerzen

Aktivitäten während des Tragens und sonstige Anmerkungen:

---



---



---



---

Abbildung 40) Fragebogen: Subjektive Beurteilung des Tragens von OP-Handschuhkompression vs. druckadjustierte statische Kompression

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, René Rheimann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Effekte statischer Kompressionstherapie auf Parameter lokaler Mikroperfusion bei Gesunden und Anpassung der herkömmlichen Kompression durch Druckadjustierung“ bzw. „Effects of static compression therapy on parameters of local microperfusion in healthy individuals and adapting conventional compression via pressure adjustment“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 10 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

### Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Einzelne Inhalte der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden bereits auf folgenden Kongressen präsentiert:

#### **7th Congress of the European Academy of Neurology (06/2021, digital):**

- “Effect of compression on local perfusion in development of a prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIN)”  
René Rheimann<sup>1,2</sup>, Betty Lischke<sup>1</sup>, Josef Mohammad<sup>1,2</sup>, Ana Pekanovic<sup>1</sup>, Caroline Schmidt-Lucke<sup>1</sup>; 1 MEDIACC, Medico-academic Consultings, Berlin, Germany; 2 Charité - Universitätsmedizin, Institute of Physiology, Berlin, Germany (162)  
- Präsentation eines ePosters, dessen gesamter Inhalt auf Grundlage der hier präsentierten Daten beruhte, die vollständig von René Rheimann erhoben wurden.
- “Static compression of hand and foot - perfusion for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy”  
Josef Mohammad<sup>1,2</sup>, Betty Lischke<sup>1</sup>, René Rheimann<sup>1,2</sup>, Ana Pekanovic<sup>1</sup>, Caroline Schmidt-Lucke<sup>1</sup>; 1 MEDIACC, Medico-academic Consultings, Berlin, Germany; 2 Charité - Universitätsmedizin, Institute of Physiology, Berlin, Germany (163)  
- Präsentation eines ePosters durch Josef Mohammad. Teile des Inhalts (insbesondere Ergebnisse von thermografischen und nahinfrarotspektroskopischen Messungen der Hand-DSK), beruhten auf der Grundlage der hier präsentierten Daten, die ihrerseits vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

#### **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 88. Jahrestagung der DGK (04/2022, Mannheim):**

- „Erhöhte mikrovaskuläre Perfusion und reduzierter Stoffwechsel als zugrundeliegender Wirkmechanismus einer druckangepassten, statischen Kompressionstherapie zur Primär- und Sekundärprävention von CIPN“  
R. Rheimann<sup>1,2</sup>, J. Mohammad<sup>1</sup>, B. Lischke<sup>2</sup>, A. Haspel<sup>1</sup>, K. Krantchev<sup>1</sup>, M. Meinköhn<sup>1</sup>, L. Scheil<sup>1</sup>, H. Habazetti<sup>3</sup>, J. A. Schmidt-Lucke<sup>4</sup>, A. Pekanovic<sup>2</sup>, C. Schmidt-Lucke<sup>2</sup>; 1: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 2: MEDIACC, Medico-academic Consultings, Berlin; 3: CC2: Institut für Physiologie, CCO, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 4: Internistische Praxis, Berlin (164)  
- Präsentation eines Posters, dessen gesamter Inhalt auf Grundlage der hier präsentierten Daten beruhte, die vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

- „Mikrovaskuläre Endothelfunktion als Schlüsselfaktor bei statischer, druck-adjustierter Kompressionstherapie im Kontrast zu Kryotherapie als Primär-/Sekundärprävention bei Chemotherapie induzierter Neuropathie“

J. Mohammad<sup>1,2</sup>, B. Lischke<sup>2</sup>, R. Rheimann<sup>1,2</sup>, A. Haspel<sup>1,2</sup>, M. Brunner<sup>1,2</sup>, V. Donat<sup>1,2</sup>, J. Renk<sup>1,2</sup>, H. Habazettl<sup>3</sup>, J. A. Schmidt-Lucke<sup>4</sup>, A. Pekanovic<sup>2</sup>, C. Schmidt-Lucke<sup>1,2</sup>; 1 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 2 MEDIACC, Medico-academic Consultings, Berlin; 3 CC2: Institut für Physiologie, CCO, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; 4 Internistische Praxis, Berlin (165)

- Präsentation eines Posters durch Josef Mohammad. Teile des Inhalts (insbesondere Ergebnisse von thermografischen und nahinfrarotspektroskopischen Messungen der Hand-DSK), beruhten auf der Grundlage der hier präsentierten Daten, die ihrerseits vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

#### **94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: DGN-Kongress (11/2021, Berlin):**

- „Erhöhung der Gewebeoxygenierung und Modifikation der Endothelabhängigen vaskulären Reaktion durch die statische druckadjustierte Kompression als mögliche Wirkmechanismen in der Kompressionstherapie zur Primär- und Sekundärprävention der chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathien an Händen und Füßen“

Josef Mohammad<sup>1,2</sup>, Betty Lischke<sup>1</sup>, René Rheimann<sup>1,2</sup>, Jan André Schmidt-Lucke<sup>3</sup>, Ana Pekanovic<sup>1</sup>, Caroline Schmidt-Lucke<sup>1,2</sup>; 1 MEDIACC, Berlin; 2 Charité - Universitätsmedizin, Berlin; 3 Internistische Praxis, Berlin (166)

- Präsentation eines Posters durch Josef Mohammad. Teile des Inhalts (insbesondere Ergebnisse von thermografischen und nahinfrarotspektroskopischen Messungen der Hand-DSK), beruhten auf der Grundlage der hier präsentierten Daten, die ihrerseits vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

#### **The 43rd European Society of Cardiology (ESC) congress (07/2022, Barcelona)**

- “Reduction of aerobic metabolism and increased microvascular perfusion during pressure-adjusted static compression as underlying mechanism with potential of preventing chemotherapy-induced neuropathy”

J. Mohammad<sup>1,2</sup>, B. Lischke<sup>1</sup>, R. Rheimann<sup>1,2</sup>, A. Haspel<sup>1,2</sup>, H. Habazettl<sup>3</sup>, A. Schmidt-Lucke<sup>4</sup>, A. Pekanovic<sup>1</sup>, S. Ochsenreither<sup>5</sup>, U. Keller<sup>5</sup>, C. Schmidt-Lucke<sup>1,2</sup>; 1 MEDIACC GmbH, Berlin, Germany; 2 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany; 3 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Physiology, Germany; 4 Practice of Internal Medicine, Berlin, Germany; 5 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Dpt. of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Berlin, Germany (167)

- Präsentation eines Posters durch Josef Mohammad. Teile des Inhalts (insbesondere Ergebnisse von thermografischen und nahinfrarotspektroskopischen Messungen der Hand-DSK), beruhten auf der Grundlage der hier präsentierten Daten, die ihrerseits vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

#### **European Hematology Association Congress (08/2022, Wien)**

- “Chemotherapy-induced endothelial damage as underlying cause for peripheral neuropathy and reduced metabolism in pressure-adjusted static compression for chemotherapy-induced peripheral neuropathies”

A. Haspel<sup>1,2</sup>, R. Rheimann<sup>1,2</sup>, J. Mohammad<sup>1,2</sup>, B. Lischke<sup>1</sup>, , H. Habazettl<sup>3</sup>, A. Schmidt-Lucke<sup>4</sup>, S. Ochsenreither<sup>5</sup>, U. Keller<sup>5</sup>, C. Schmidt-Lucke<sup>1,2</sup>; 1 MEDIACC GmbH, Berlin, Germany; 2 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany; 3 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Physiology, Germany; 4 Practice of Internal Medicine, Berlin, Germany; 5 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Dpt. of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Berlin, Germany (168)

- Präsentation eines Posters durch Antonia Haspel. Teile des Inhalts (insbesondere Ergebnisse von thermografischen und nahinfrarotspektroskopischen Messungen der Hand-DSK), beruhten auf der Grundlage der hier präsentierten Daten, die ihrerseits vollständig von René Rheimann erhoben wurden.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **11 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 12 Publikationsverzeichnis Kongressvorträge

125. Rheimann R, Lischke B, Mohammad J, Pekanovic A, Schmidt-Lucke C. Effect of compression on local perfusion in development of a prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIN). On 7th Congress of the European Academy of Neurology. 06/2021
126. Mohammad J, Lischke B, Rheimann R, Pekanovic A, Schmidt-Lucke C. Static compression of hand and foot - perfusion for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. On 7th Congress of the European Academy of Neurology in Berlin/digital. 06/2021.
127. Rheimann R, Mohammad J, Lischke B, Haspel A, Krantchev K, Meinköhn M, Scheil L, Habazettl H, Schmidt-Lucke JA, Pekanovic A, Schmidt-Lucke C. Erhöhte mikrovaskuläre Perfusion und reduzierter Stoffwechsel als zugrundeliegender Wirkmechanismus einer druckangepassten, statischen Kompressionstherapie zur Primär- und Sekundärprävention von CIPN. Auf Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 88. Jahrestagung der DGK in Mannheim. 04/2022.
128. Mohammad J, Lischke B, Rheimann R, Haspel A, Brunner M, Donat V, Renk J, Habazettl H, Schmidt-Lucke JA, Pekanovic A, Schmidt-Lucke C. Mikrovaskuläre Endothelfunktion als Schlüsselfaktor bei statischer, druck-adjustierter Kompressionstherapie im Kontrast zu Kryotherapie als Primär-/Sekundärprävention bei Chemotherapie induzierter Neuropathie. Auf Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 88. Jahrestagung der DGK in Mannheim. 04/2022.
129. Mohammad J, Lischke B, Rheimann R, Schmidt-Lucke JA, Pekanovic A, Schmidt-Lucke C. Erhöhung der Gewebeoxygenierung und Modifikation der Endothelabhängigen vaskulären Reaktion durch die statische druckadjustierte Kompression als mögliche Wirkmechanismen in der Kompressionstherapie zur Primär- und Sekundärprävention der chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathien an Händen und Füßen. Auf 94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: DGN-Kongress in Berlin. 11/2021.
130. Mohammad J, Lischke B, Rheimann R, Haspel A, Habazettl H, Schmidt-Lucke JA, Pekanovic A, Ochsenreither S, Keller U, Schmidt-Lucke C. Reduction of aerobic metabolism and increased microvascular perfusion during pressure-adjusted static compression as underlying mechanism with potential of preventing chemotherapy-induced neuropathy. On The 43rd European Society of Cardiology (ESC) congress in Barcelona. 07/2022.
131. Haspel A, Rheimann R, Mohammad J, Lischke B, Habazettl H, Schmidt-Lucke JA, Ochsenreither S, Keller U, Schmidt-Lucke C. Chemotherapy-induced endothelial damage as underlying cause for peripheral neuropathy and reduced metabolism in pressure-adjusted static compression for chemotherapy-induced peripheral neuropathies. On European Hematology Association Congress in Wien. 08/2022.

## 13 Danksagung

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber meiner Doktormutter **Frau PD Dr. med. Caroline Schmidt-Lucke** zum Ausdruck bringen für ihre intensive Unterstützung während jeder Phase meiner Arbeit. Ihre konstruktive Kritik bei der Betreuung habe ich sehr geschätzt. Ebenso möchte ich mich herzlich für die Möglichkeit bedanken, die Forschungsarbeit beim 7. Kongress der Academy of Neurology und der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu präsentieren sowie für die Unterstützung bei der gemeinsamen Publikation der Ergebnisse. Frau PD Dr. med. Caroline Schmidt-Lucke gebührt auch mein Dank für die Bereitstellung aller Ressourcen, Räumlichkeiten und Betreuungsangebote. Ein besonderer Dank gilt Frau **Dr. rer. nat. Betty Lischke** und **Frau Dr. rer. nat. Anne Schraplau** für ihre wertvolle methodische Beratung zur Durchführung der Experimente, ihre intensive Hilfe bei der Datenauswertung und ihre konstruktiven Korrekturen an der Monographie, die maßgeblich zum Fortschritt meiner Arbeit beigetragen haben. Ebenso möchte ich mich ausdrücklich bei dem Team der MEDIACC, insbesondere bei Frau Renata Schuck und Frau Carolin Ziep, für ihre herzliche Aufnahme und Unterstützung bedanken.

Mein aufrichtiger Dank geht auch an Herrn **Prof. Dr. med. Helmut Habazettl** für die freundliche Unterstützung bei physiologischen Fragestellungen während des Projektes sowie die Bereitstellung des Nahinfrarotspektroskops. Zudem möchte ich Herrn PD Dr. med. Wolfgang Böhmerle meinen Dank aussprechen für die lehrreichen Hospitationen in seiner Neurologischen Sprechstunde für Tumorkranke Patient\*innen, die mir einen wichtigen Austausch mit der Patient\*innengruppe ermöglichten, der dieses Forschungsprojekt galt.

Ebenso danke ich Herrn Maximilian Wechsung für seine kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit. Mein Dank gilt auch Josef Mohammad und Antonia Haspel für ihre ständige Unterstützung und den Wissensaustausch im Rahmen dieses Projekts. Ihre freundliche Art, ihr Einsatz sowie unsere entwickelte Freundschaft haben wesentlich zum Spaß und der Leidenschaft für dieses Projekt beigetragen. Ich möchte mich bei Max Brunner, Lilli Scheil, Kiril Krantchev und Janina Renk bedanken, die uns im Rahmen ihrer Hausarbeit unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Rudi und Beate, sowie meiner Schwester Alice von Herzen danken, dass sie mich stets in allen Belangen unterstützt und gefördert haben. Ein besonderer Dank gebührt meiner Freundin Pia für ihre großartige Geduld während der Entstehung dieser Dissertation. Auch möchte ich mich bei allen Proband\*innen bedanken, die freiwillig an dieser Studie teilgenommen haben.



**Name, Vorname:** Rheimann, René  
**Emailadresse:** rene.rheimann@charite.de  
**Matrikelnummer:**  
**PromotionsbetreuerIn:** Helmut Habazettl  
**Promotionsinstitution / Klinik:** CC02 Institut für Physiologie

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr René Rheimann innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 19. März 2021
- Termin 2: 25. April 2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Multiples Testen, p-Wert-Korrektur
- Parametrische vs. nichtparametrische Verfahren

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel