

**Fredrik Yannopoulos**

LT, sydän- ja rintaelinkirurgiaan erikoistuva lääkäri
OYS
fredrik.yannopoulos[a]ppshp.fi

**Timo Kaakinen**

LT, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, sydänanestesian lisäkoulutus
OYS
timo.kaakinen[a]fimnet.fi

Esialtistava iskemia – verenpainemansetilla suojaa kudoksille?

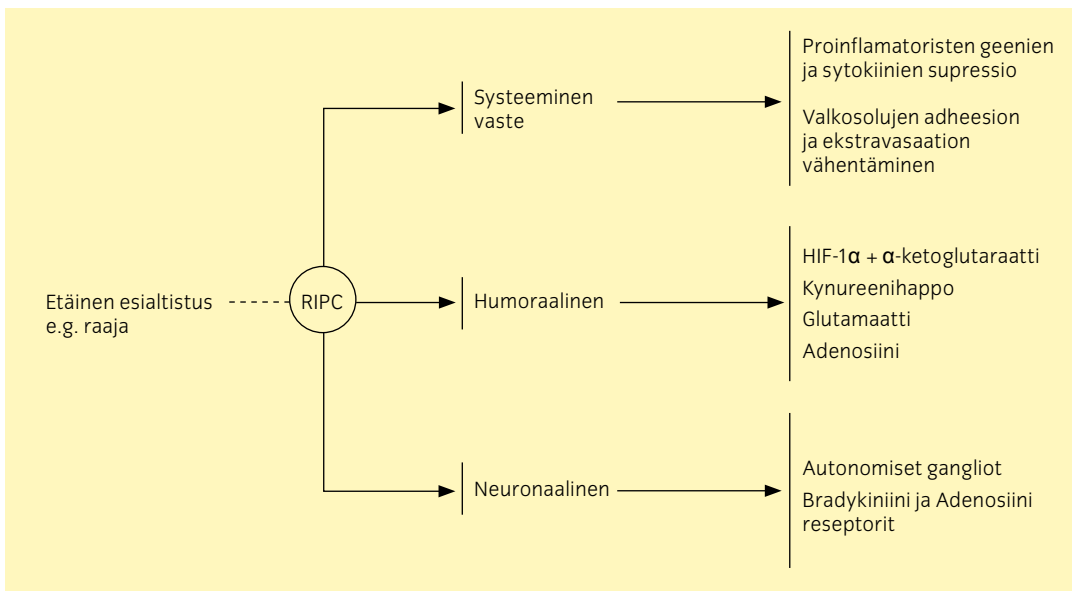
Ihmiskehon kudokset sietävät hapenpuutetta rajallisesti. Jotkut elimet, kuten aivot, munuaiset ja sydän, eivät juuri kestä hapenpuutetta tai verenkierron keskeytystä. Iskemiasta johtuva kudosaivuri johtuu usein taudin etiologiasta, kuten esimerkiksi sydän- ja aivoinfarktin yhteydessä. Joskus kudokset altistuvat hapenpuutteelle täysin iatrogeenisesta syystä. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi sydänkirurgiset leikkaukset, joissa joudutaan käyttämään hypotermista verenkierron pysäytystä (HCA). Sydänkirurgian yhteydessä potilaan elimistö voi altistua vammauttavalle hapenpuutteelle myös muista syistä, kuten laskevan rinta-aortan korjausleikkauksissa tai stenttaushoidoissa. Näistä seikoista johtuen kokeellisen sydänkirurgisen tutkimuksen tavoitteena on löytää keinoja, joilla voitaisiin joko estää potilaan kudosten hapenpuute tai nostaa kudosten hapenpuutteen sietokykyä.

Vuonna 1986 Murry kollegoineen totesi kokeellisissa tutkimuksissaan sydänlihaksen sietävän pitkää hapenpuutetta paremmin, kun se on ensin ”esi-altistettu” lyhyemmällä, hyvin siedetyllä hapenpuutteen jaksoilla (1). Tämä havainto sai jatkoa 90-luvun alussa kokeellisissa tutkimuksissa, kun havaittiin, että iskemialle altistettavan kudoksen ei välttämättä tarvinnut olla sama, jota haluttiin suojata, eli voitiin puhua etäaltisteisesta iskemiasuojasta (2). Todellinen läpimurto ja varsinainen esi-altistavan iskemian tutkimuksen kulta-aika alkoi kuitenkin 2000-luvulla, kun etäisen esi-altistavan iskemian vaikutuksen

todettiin tulevan esille pelkästään toteuttamalla raajaan intermittoivia iskemiajaksoja (3). Tällöin sen toteuttaminen ei enää vaatinut erillistä kirurgista toimenpidettä, vaan se saatiin aikaan yksinkertaisesti verenpainemansettia käyttäen. Tällä keinolla pystyttiin kokeissa indusoimaan muun muassa sydäntä, munuaisia ja keskushermostoa suojaavia vaikutuksia iskemiaa vastaan (3-5). Alkuvuosien hieman vaihtelevan nimikäytännön jälkeen ilmiön nimeksi vakiintui *remote ischemic preconditioning* (RIPC). Näiden kokeellisen tutkimuksen kultavuosien tuloksena aiheesta on julkaistu satoja tutkimuksia, joissa on saatu RIPC-ilmiötä tukevia positiivisia löydöksiä ja useita elimiä suojaavia vaikutuksia. Viimeisten vuosien aikana ilmiötä on tutkittu myös kliinisisä asetelmissä. Alkuinnostus on ensimmäisten

RIPC = remote ischemic preconditioning
HIF-1 α = hypoxia inducible factor 1 α

Ilmiön nimeksi vakiintui *remote ischemic preconditioning (RIPC)*.



Kuva 1. Yksinkertaistettu kaavio RIPC:n vaikutuksen tärkeimmistä mekanismeista ja välittäjistä. HIF- α = Hypoxia inducible factor-1 α .

merkittävien tulosten jälkeen muuttunut petty- mykseksi. Sydänkirurgisilla potilailla tehdyissä laadukkaissa satunnaistetuissa tutkimuksissa (RIPHeart, ERICCA) ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja kovissa päätemuuttujissa (6,7). Edellä mainitut tutkimukset ovat saaneet asiallista kritiikkiä potilasaineiston suuresta liitännäissai- rauksien määrästä ja vaihtelevasta anestesiapro- tokollasta. Näistä laadukkaista tutkimuksista voidaan kuitenkin todeta hyvällä varmuudella, että RIPC ei ole ihmeinterventio, jolla voitaisiin vähentää mortaliteettia ja sairastavuutta kaikilla potilailla, kuten lupaavimmat kokeelliset tutki- mustulokset antoivat ymmärtää. Tämän katsauk- sen tarkoituksena on tutustuttaa lukija tämän il- miön kokeellisiin taustoihin, tieteelliseen teoriaan

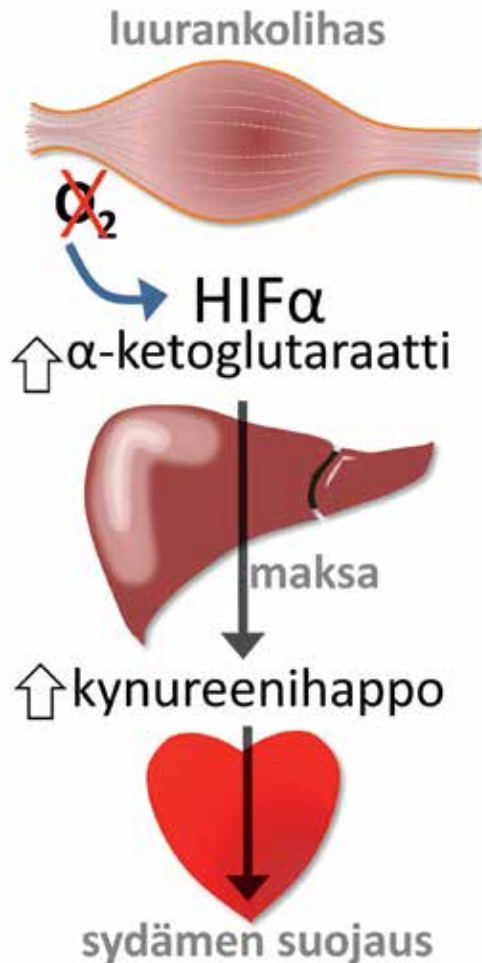
ja käydä läpi menetelmästä julkaistuja kokeita ja tuloksia ihmispotilailla.

Yksinkertainen menetelmä

RIPC on menetelmänä yksinkertainen toteuttaa. Raajan verenkierto suljetaan hetkeksi verenpai- nemansettia käyttäen. Yleisin käytössä oleva pro- tokolla on ollut viiden minuutin mansetin täyttö, jota seuraa viiden minuutin tauko. Täyttökerto- jen määrä on yleensä pidetty kolmessa tai neljässä kerrassa. Eläinkokeissa raajaiskemia on toteutettu yleensä alaraajaan ja ihmisillä vaihdellen ylä- tai alaraajaan. Yksinkertainen toteutustavan ansiosta ilmiötä on helppo tutkia eri asetelmissa. Eläinko- keiden tulokset ovat suurilta osin olleet positiivisia ja suojausvaikutukset biomarkkereiden analyysien

>>

Kuva 2. Kynureenihappo humoraalisena RIPC:n vaikutuksen välittäjänä. HIF α = Hypoxia inducible factor-1 α . Muokattu Olenchokin ja työtoverien kuvasta (18).



perusteella ovat olleet merkittäviä. Eläinkokeissa ei kuitenkaan voida tutkia niin sanottuja kovia päätemuuttujia, kuten kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Tämän vuoksi tulosten soveltamisessa ihmisiin on oltava varovainen. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on kuitenkin saatu vahvistusta RIPC-menetelmän antamalle suojalle ainakin pehmeissä päätemuuttujissa, kuten troponiinitasojen laskussa sekä lasten (8) että myös aikuisten sydänkirurgiassa (9). RIPC:lla on myös saatu aikaan tilastollisesti merkitsevää sydänmerkkiaineiden ja kreatiniinitasojen pienenemistä vatsa-aortan leikkausten yhteydessä (10). Kuitenkin aivan uunituoreessa julkaisussa TAVI-potilaille RIPC:lla ei todettu edes pehmeissä päätemuuttujissa eroa ryhmien välillä (11). Huomion arvoista on, että kaikissa edellä mainituissa tutkimuksissa RIPC:n käytännön toteutus on ollut erilainen. Positiivisen tuloksen tutkimuksissa esialtistus on toteutettu joko alaraajaan tai suoraan sulkemalla yhteinen lonkkavaltimo intermittoivasti 10 minuutin ajaksi.

Vaikutusmekanismit

RIPC-vaikutuksen välittäjiä on selvitetty suurella mielenkiinnolla. Nykyinen teoria ja tietämys tukevat usean eri vaikutustekijän verkostoa. Vaikutuksen välittäjät voidaan nykytiedon perusteella jaotella karkeasti kolmeen eri kategoriaan (kuva 1). Humoraalisista välittäjäaineista on saatu selkeyttä eleganteista tutkimusasetelmista, joissa esialtistetulta koe-eläimeltä on siirretty plasmaa toiseen eläimeen ja näin saatu aikaiseksi sama vaikutus kuin suoralla etäisellä esialtistuksella. Tällä keinoilla on saatu jopa eri koe-eläinlajien välille merkittävästi sydäntä suojaavia vaikutuksia esille (12). Näiden vielä tunnistamattomien humoraalisten molekyylien ja proteiinien vaikutukset vaikuttivat sydänlihassolujen mitokondrioiden kautta suojaavasti ja myös vähensivät merkittävästi reaktiivisten happiradikaalien syntymistä (13). Tämän humoraalisen "cocktailin" koostumusta on selvitetty vapaaehtoisilla ihmisillä ja koe-eläimillä ja sen täydellinen selvittäminen on vielä työn alla. Hypoxia inducible factor 1 α :n (HIF-1 α) pitoisuuden nousu ja sitä pilkkovien prolyyli-hydroksylaasien roolit ovat merkittäviä RIPC:n vaikutusketjussa (14). Toisaalta vaikuttajien selvittämisen vaikeutta kuvastaa hyvin se, että vaikka HIF-1 α lienee erittäin tärkeässä roolissa RIPC-vaikutuksen välittämisessä kohdekudokseen (15), toisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan yksistään HIF-1 α :a suppressoimalla onnistuttu poistamaan RIPC-vaikutusta (16). Eläinkokeiden tulosten yleistäminen ihmisiin on aina vaikeaa ja ainoastaan ihmisillä tehdyillä laadukkailla tutkimusasetelmilla voidaan välittäjien ja vaikuttajien verkostoa selvittää riittävällä varmuudella. Vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa on RIPC:n jälkeen mitattu tiettyjen aminohappojen, kuten esimerkiksi 3-metyylihistidiinin, glutamaatin ja karnosiinin, tilastollisesti merkitseviä pitoisuuksien muutoksia. Käyttämällä tätä tietoa voitiin samassa tutkimuksessa koe-eläimillä saada aikaiseksi RIPC:n kaltaisia sydäntä suojaavia vaikutuksia esille tällä aminohappojen yhdistelmällä (17). Tuoreimpana löydöksenä humoraalisten tekijöiden joukossa on α -ketoglutaraatti ja kynureenihappo, joista jälkimmäinen on tryptofaanin metaboliatuote, jota muodostuu maksassa (kuva 2). Raajan kautta toteutetun RIPC:n kaltainen sydäntä suojaava vaikutus on saatu aikaiseksi eläinkokeissa pelkästään infusoimalla kynureenihappoa koe-eläimille. (18)

Neurogeenisen välittäjämekanismin merkitys ja monimutkaisuus on myös selvinnyt koe-eläinasetelmissä. Osa tutkimuksista näyttäisi viittaavan

siihen, että välittäjämekanismi voi vaihtua riippuen esialtistavan etäiskemian altistus- ja kohdekuodoksesta. Tämä kävi ilmi eräässä koe-eläintutkimuksessa, jossa havaittiin, että RIPC:n sydäntä suojaava vaikutus voitiin poistaa ganglioantagonisti heksametonilla, kun altistuksena oli suolilievävaltimoon kohdistettu RIPC. RIPC:n vaikutus kuitenkin säilyi, kun etäaltistus tehtiin koronaari-puustoon (19). Neurogeenisen reitin merkitys on myös käynyt ilmi ihmisillä. Ganglioantagonisti trimetafaanilla RIPC:n endoteelisoluja suojaavat vaikutukset voitiin estää lähes kokonaan (20). Välittäjämekanismi vaikuttaa olevan hyvin monisyinen verkosto, jossa yhdistyvät kaikkien eri reittien yhteisten vaikuttajien lisäksi elinspesifiset välittäjät ja viestin vastaanottajat. Tämän puolesta puhuvat tutkimusten osittain ristiriitaiset tulokset (15,16) mutta myös koe-eläintutkimus, jossa raa-jaan toteutetun RIPC:n sydäntä suojaava vaikutus väheni mutta ei poistunut kokonaan reisi- ja lonkka-hermon katkaisulla ennen RIPC:n toteutusta (21). Osa humoraalisista endogeenisistä vaikuttajista (adenosiini, bradykiniini) vaikuttaa afferenttien hermopäätteiden kautta kohde-elimeen, mikä viittaa siihen, että osa neuronaaalisesta vaikutusreitistä välittyy myös humoraalisten tekijöiden kautta (22). RIPC:n systeemiset vaikutukset ovat myös merkittäviä. Niiden vaikutukset yltyvät pääosin inflammatorisen vasteen hillitsemiseen ja sitä kautta tapahtuvaan iskemia-reperfuusioaurion pienentämiseen. RIPC:n on koe-eläintutkimuksissa mitattu vähentäneen valkosolujen ekstravaasation ja kemotaksikseen liittyvää P-selektiiniä solukalvoilla (23). Samalla sen on ihmisillä todettu vähentävän proinflammatoristen geenien ekspressiota ja muokkaavan tulehdusvastetta kokonaisuutena (24).

RIPC ja sydäntoimenpiteet

RIPC-menetelmää on tutkittu viime aikoina myös kliinisissä asetelmissa. Sydänkirurgisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa RIPC:n käyttöön on liittynyt merkittävästi pienemmät sydäntensyymipäästöt ja vähäisempi kreatiniinitason nousu kontrolliryhmiin verrattuna (25,28). Myös sepelvaltimotoimenpiteiden yhteydessä suoritettun RIPC-altistuksen on havaittu vähentävän sydän- ja munuaisvauriota sekä rajoittavan sydäninfarktin kokoa ST-nousuinfarktin yhteydessä (29,30). CRISP Stent -tutkimuksessa havaittiin RIPC-ryhmässä olevan merkittävästi vähemmän sydän- ja aivotapahtumia verrattuna kontrolliryhmään 6 kk:n kuluttua PCI-toimenpiteestä.

Jatkoseurannassa tämä ero pysyi merkitsevänä jopa 6 vuoden kohdalla.

Aiemmin mainituissa isoissa satunnaistetuissa, kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa (RIPHeart ja ERICCA) ei kuitenkaan havaittu RIPC:llä olevan merkittävää vaikutusta eri elinten suojautumiseen sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen yhteydessä (6-7). Myöskään tuoreessa meta-analyysissä ei havaittu RIPC-menetelmällä olevan vaikutusta kuolleisuuteen, postoperatiivisten sydäninfarktien esiintyvyyteen eikä akuutin munuaisvaurion kehittymiseen (31).

RIPC jää piiloon sydänkirurgian yhteydessä?

RIPC on tutkimusnäytön perusteella kiistatta olemassa oleva, iskemialta suojaava sisäsyntyinen ilmiö. Sen hyödyntäminen elinten suojauksessa kliinisissä asetelmissa on kuitenkin ongelmallista. Sydänkirurgisia toimenpiteitä tehdään usein monisairaille potilaille kuten diabeetikoille ja aiemmin sydäninfarktin sairastaneille potilaille. RIPC voi olla tehoton näillä potilailla. Sydänleikkauksiin liittyvä kehonulkoinen verenkierto, hypotermia ja sydäntä pysähtyneenä pitävä kardioplegia (eri menetelmät ja liuokset) suojaavat sydäntä ja muita elimiä tehokkaasti hapenpuutteelta. RIPC:n vaikutus voi jäädä näiden menetelmien käytön yhteydessä niin vähäiseksi, että sen tehoa ei saada esiin sydänkirurgisilla potilailla. Lisäksi näyttää siltä, että anestesia-aineet samanaikaisesti suojaavat eri mekanismeilla sydäntä ja muita elimiä iskemialta, mutta estävät RIPC:n mekanismeja (34-35). Näyttää siltä, että erityisesti propofolin käyttö peittää RIPC:n tehoa tai jopa estää sen kokonaan. Tähän viittaa se, että tuoreessa meta-analyysissä RIPC:n käyttö vähensi merkittävästi akuutin munuaisvaurion kehittymistä, kun anestesia-aineena ei ollut käytetty propofolia (31). Kun anestesia-aineita ei huomioitu analyysissä, akuutin munuaisvaurion kehittämisessä ei ollut eroa RIPC-potilaiden ja kontrollipotilaiden välillä. Muihin päätetapahtumiin ei propofolin pois jäämisellä ollut vaikutusta. Propofoli mahdollisesti estää RIPC:n mekanismeja solutasolla, mihin viittaa erään signaalivälittäjän ja aktivaattorin inaktivoituminen propofolin käytön yhteydessä (36). Yleensä RIPC-tutkimuksissa ei kuitenkaan ole standardoitu anestesia- ja

Raa-jaan verenkierto suljetaan hetkeksi verenpainemansettia käyttäen.

>>



perfuusiomenetelmiä, mitä pidetään yleisesti ongelmana tutkimusten tulkinnessa. Edellä mainituissa RIPHeart- ja ERICCA-tutkimuksissa anestesiomenetelmiä, perfuusiotekniikoita ja postoperatiivista hoitoa ei ollut standardoitu eri keskusten välillä ja suurin osa potilaista sai propofolia nukuksen yhteydessä. PCI-toimenpiteiden yhteydessä ei yleensä käytetä anestesiaa ja muitakin sekoittavia tekijöitä on vähemmän, joten RIPC:n teho pääsee näillä potilailla selvemmin esille.

RIPC:n optimaalinen käyttötapa ei ole tiedossa?

Murry tutkimusryhmineen suorittivat ensimmäisen kokeellisen iskeemisen esialtistuksen aikana tukkimalla koe-eläiminä käytettyjen koirien kiertävän sepelvaltimohaaran viideksi minuutiksi, jonka jälkeen seurasi viiden minuutin reperfuusio. Tämä kiertäminen toistettiin neljä kertaa ennen

varsinaista sydäninfarktin aiheuttavaa pitkäkestoista kiertävän sepelvaltimon tukkimista. Samaa tai vastaavaa kestoista asetelmaa on sittemmin toistettu eri tutkimuksissa, myös RIPC:n yhteydessä. Sepelvaltimon tukkiminen neljä kertaa viideksi minuutiksi ajaksi on eri asia kuin estää raajan verenkierto yhtä pitkäksi ajaksi, koska raaja kestää iskemia huomattavasti sydänlihasta paremmin. On mahdollista, että raajaiskemian kesto pidentämällä RIPC:n vaikutus voi olla merkittävämpi, mutta tutkimusnäyttöä tästä ei vielä ole. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa esiintyy kaiken lisäksi vaihtelua iskemialle altistetun raajan suhteen, sillä sekä ala- että yläraajaa on käytetty. Edellä mainituissa isoissa tutkimuksissa (RIPHeart, ERICCA, CRISP Stent) iskemialle altistettiin yläraajaa. Alaraajan lihasten ja muiden kudosten massa on kuitenkin merkittävästi yläraajaa isompi, joten alaraajasta saatu vaste RIPC:lle lienee erilainen verrattuna yläraajaan.

Lopuksi

RIPC suojaa eri elimiä kuten sydäntä, munuaisia ja keskushermostoa iskemialta koe-eläinmalleissa ja myös useiden kliinisten tutkimusten perusteella. Sydänkirurgian yhteydessä RIPC:n käyttöön ei ole kuitenkaan havaittu liittyvän merkittävää hyötyä. RIPC:n suojaavat mekanismit jäänevät piiloon kehonulkoisen verenkierron, hypotermian, kardioplegian ja anestesia-aineiden (etenkin propofolin) muilla mekanismeilla tapahtuvien iskemialta suojaavien vaikutusten alle. RIPC:n käyttö on kuitenkin halpaa, helppoa ja todennäköisesti turvallista. Jatkotutkimusten tulisi standardoida yllä mainitut menetelmät eri tutkimuskeskusten välillä, mahdollisesti myös pidentää raajaiskemian kestoja sekä arvioida optimaalisen altistuspaikan merkitystä. RIPC-tutkimuksen tulisi myös tutkia mahdollisuuksia löytää erityisiä potilasryhmiä, jotka voisivat hyöttyä menetelmästä. ■

Viitteet

1. Murry CE, Jennings RB & Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
2. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA & Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893-899.
3. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschitzky JA, Vogel M, Sorensen K, Redington AN & MacAllister R. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106: 2881-2883.
4. Dave KR, Saul I, Prado R, Busto R & Perez-Pinzon MA. Remote organ ischemic preconditioning protect brain

- from ischemic damage following asphyxial cardiac arrest. *Neurosci Lett* 2006; 404: 170-175.
5. Ren C, Gao X, Steinberg GK & Zhao H. Limb remote-preconditioning protects against focal ischemia in rats and contradicts the dogma of therapeutic time windows for preconditioning. *Neuroscience* 2008; 151: 1099-1103.
 6. Meybohm P, Bein B, RIPHeart Study Collaboration et al. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 1397-1407.
 7. Hausenloy DJ, Candillo L, ERICCA Trial Investigators, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 1408-1417.
 8. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Stokoe J, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2277-82.
 9. Kharbanda RK, Li J, Konstantinov IE, Cheung MM, White PA, Frndova H, Stokoe J, Cox P, Vogel M, Van Arsdell G, MacAllister R, Redington AN. Remote ischaemic preconditioning protects against cardiopulmonary bypass-induced tissue injury: a preclinical study. *Heart* 2006; 92: 1506-11.
 10. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116: 198-105.
 11. Kahlert P, Hildebrandt HA, Patsalis PC, Al-Rashid F, Jánosi RA, Nensa F, Schlosser TW, Schlamann M, Wendt D, Thielmann M, Kottenberg E, Frey U, Neuhäuser M, Forsting M, Jakob HG, Rassaf T, Peters J, Heusch G, Kleinbongard P. No protection of heart, kidneys and brain by remote ischemic preconditioning before transfemoral transcatheter aortic valve implantation: interim-analysis of a randomized single-blinded, placebo-controlled, single-center trial. *Int J Cardiol* 2017; 231: 248-254.
 12. Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, Fenton RA, Reinhardt CP, Gysembergh A, Przyklenk K. Rabbit heart can be "preconditioned" via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol* 1999; 277: H2451-7.
 13. Gedik N, Maciel L, Schulte C, Skyschally A, Heusch G, Kleinbongard P. Cardiomyocyte mitochondria as targets of humoral factors released by remote ischemic preconditioning. *Arch Med Sci* 2017; 13: 448-458.
 14. Martin-Puig S, Tello D, Aragonés J. Novel perspectives on the PHD-HIF oxygen sensing pathway in cardioprotection mediated by IPC and RIPC. *Front Physiol*. 2015; 6: 137.
 15. Cai Z, Luo W, Zhan H, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110: 17462-7.
 16. Kalakech H, Tamareille S, Pons S, Godin-Ribuot D, Carmeliet P, Furber A, Martin V, Berdeaux A, Ghaleh B, Prunier F. Role of hypoxia inducible factor-1 α in remote limb ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 65: 98-104.
 17. Chao de la Barca JM, Bakhta O, Kalakech H, Simard G, Tamareille S, Catros V, Callebert J, Gadras C, Tessier L, Reynier P, Prunier F, Mirebeau-Prunier D. Metabolic signature of remote ischemic preconditioning involving a cocktail of amino acids and biogenic amines. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
 18. Olenchock BA, Moslehi J, Baik AH, et al.: EGLN1 inhibition and rerouting of α -ketoglutarate suffice for remote ischemic protection. *Cell* 2016; 164: 884-95.
 19. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in non-cardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193-2200.
 20. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 450-456.
 21. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 651-655.
 22. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 377-386.
 23. Peralta C, Fernandez L, Panes J, et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 100-113.
 24. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004; 19: 143-150.
 25. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 575-9.
 26. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 597-604.
 27. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011; 80: 861-7.
 28. Yang L, Wang G, Du Y, Ji B, Zheng Z. Remote ischemic preconditioning reduces cardiac troponin I release in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:682-9.
 29. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of 11 randomized trials. *PLOS One* 2014; 9:e115500.
 30. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015; 36:3049-57.
 31. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, Clarke SC, Shapiro LM, Schofield PM, O'Sullivan M, et al. Cardiac remote ischemic preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 2009; 119: 820-827.
 32. Davies WR, Brown AJ, Watson W, McCormick LM, West NE, Dutka DP, Hoole SP. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 246-251.
 33. Pierce B, Bole I, Patel V, Brown DL. Clinical outcomes of remote ischemic preconditioning prior to cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017; 20: 6.
 34. Kottenberg E, Musiolik J, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G. Interference of propofol with signal transducer and activator of transcription 5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 376-382.
 35. Zaugg M, Lucchinetti E, Clanachan A, Finegan B. Remote ischemic preconditioning is redundant in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery who are already protected by volatile anesthetics. *Circ Res* 2012; 110: e42-e43.
 36. Kottenberg E, Musiolik J, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G. Interference of propofol with signal transducer and activator of transcription 5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 376-82.