

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss präoperativer Bolusgabe von  
Flüssigkeit auf Myocardial Injury after  
Non-Cardiac Surgery**

**Eine Subanalyse der prospektiven Studie ‘Effect of  
Pre-operative Intravenous Crystalloid Bolus on  
Post-Induction Blood Pressure’**

eingereicht von

**Georg WILD**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andrea Kurz  
Univ. FA Dr.med.univ. Michael Eichinger MSc DESAIC

Graz, 23. Januar 2026

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 23. Januar 2026

Georg Wild eh.

## Danksagung

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit und im Laufe meines Studiums unterstützt haben.

Als Erstes bedanke ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andrea Kurz und Univ. FA Dr.med.univ. Michael Eichinger MSc DESAIC für die Betreuung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Eichinger für seinen fachlichen Rat, seine fortlaufende Hilfestellung und seine Begeisterung für die Anästhesie, die er während der Erstellung dieser Arbeit an mich weitergegeben hat.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, Martina und Franz. Danke für die unermüdliche Unterstützung während meiner Studienlaufbahn und darüber hinaus. Für die vielen kleinen und größeren Herausforderungen, bei denen ihr mich in den letzten Jahren begleitet habt und für eure fürsorgliche und liebevolle Lebenseinstellung.

Meiner Freundin Michaela möchte ich danken für den Rückhalt, den sie mir beim Schreiben dieser Arbeit gegeben hat und weiterhin in allen Lebenslagen gibt.

Abschließend möchte ich mich erneut bei meinen Eltern und Michaela für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS) tritt bei 5,6 - 20% aller Patient\*innen nach nichtkardialen Operationen auf und führt unter anderem zu erhöhten 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalitäten. Derzeit sind keine sicheren und effektiven Präventionsmethoden für MINS verfügbar. Diese Studie untersucht, ob präoperative intravenöse Flüssigkeitsgabe über eine mögliche Reduktion von intraoperativer Hypotonie, als wichtigen Risikofaktor für MINS, auch die Inzidenz von MINS reduzieren kann.

**Methoden:** In diese retrospektive Subanalyse der prospektiven Studie 'Effect of Preoperative Intravenous Crystalloid Bolus on Post-Induction Blood Pressure' wurden jene 72 von 344 Studienteilnehmer\*innen eingeschlossen, für welche prä- und postoperativ hsTnT-Werte vorhanden waren. Das Primärziel dieser Subanalyse ist der Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe verglichen mit dem Behandlungsstandard auf die Inzidenz von MINS. Die Sekundärziele dieser Subanalyse umfassen den Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe verglichen mit dem Behandlungsstandard auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und die Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen.

**Ergebnisse:** Insgesamt erfüllten 25 (34,7%) der Patient\*innen die Kriterien für eine MINS. Davon trat bei 11 (35,5%) der Patient\*innen, welche präoperative Flüssigkeit erhielten und bei 14 (34,2%) der Patient\*innen, welche nach Behandlungsstandard behandelt wurden eine MINS auf. Präoperative Flüssigkeitsgabe hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von MINS (Odds Ratio 1,061; 95% Konfidenzintervall 0,399-2,823; p-Wert 0,906) oder die Krankenhausaufenthaltsdauer (p=0,275). Während dem postoperativen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen traten in der Studienpopulation keine Todesfälle auf und es wurden keine kardialen Interventionen durchgeführt.

**Diskussion:** Obwohl in dieser Subanalyse kein Unterschied der Inzidenz von MINS zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte, bleibt das Minimieren von intraoperativer Hypotonie weiterhin ein vielversprechender Ansatz zur Reduktion der MINS-Inzidenz. Um die tatsächlichen Auswirkungen von präoperativer Flüssigkeitsgabe auf die Inzidenz von MINS bestimmen zu können, wären prospektive Studien

mit größeren Studienpopulationen notwendig. Die Aussagekraft dieser Subanalyse ist vor allem durch das retrospektive Studiendesign und die Größe der Studienpopulation limitiert. Insgesamt ist auch die erhöhte Inzidenz von MINS in dieser Subanalyse verglichen mit anderen Studien auffällig.

## Abstract

**Introduction:** Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) occurs in 5.6–20% of all patients after non-cardiac surgery and leads, among other things, to increased 30-day and 1-year mortality rates. Currently, there are no safe and effective methods available for preventing MINS. This study investigates whether preoperative intravenous fluid administration can reduce the incidence of MINS by potentially reducing intraoperative hypotension, an important risk factor for MINS.

**Methods:** This retrospective subanalysis of the prospective study ‘Effect of Preoperative Intravenous Crystalloid Bolus on Post-Induction Blood Pressure’ included 72 of 344 study participants for whom pre- and post-operative hsTnT values were available. The primary endpoint of this subanalysis is to determine the influence of preoperative fluid administration compared to the standard of care on the incidence of MINS. The secondary endpoints of this subanalysis include the effect of preoperative fluid administration compared to the standard of care on the length of hospital stay, on 30-day all-cause mortality, and on the need for postoperative cardiac interventions.

**Results:** A total of 25 (34.7%) of the patients met the criteria for MINS. Of these, MINS occurred in 11 (35.5%) of the patients who received preoperative fluids and in 14 (34.2%) of the patients who were treated according to the standard of care. Preoperative fluid administration had no statistically significant influence on the incidence of MINS (odds ratio 1.061; 95% confidence interval 0.399-2.823; p-value 0.906) or length of hospital stay ( $p=0.275$ ). During the postoperative 30-day observation period, there were no deaths in the study population and no cardiac interventions were performed.

**Discussion:** Although no difference in the incidence of MINS between the treatment groups could be detected in this subanalysis, minimizing intraoperative hypotension remains a promising approach to reducing the incidence of MINS. To determine the actual impact of preoperative fluid administration on the incidence of MINS, prospective studies with larger study populations would be necessary. The significance of this subanalysis is limited primarily by the retrospective study design and the size of the study population. The overall increased incidence of MINS compared to other studies is also apparent.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Arterieller Blutdruck . . . . .	1
1.1.1 Definitionen . . . . .	1
1.1.2 Physiologie . . . . .	3
1.1.2.1 Regulation des systemischen Blutdrucks . . . . .	3
1.1.2.2 Regulation der Organdurchblutung . . . . .	7
1.2 Intraoperative Hypotonie . . . . .	9
1.2.1 Definition . . . . .	9
1.2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren . . . . .	10
1.2.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie . . . . .	11
1.2.1.3 Zielwerte und Therapie . . . . .	11
1.2.1.4 Prognose . . . . .	14
1.3 Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS) . . . . .	14
1.3.1 Definition . . . . .	14

---

1.3.2	Epidemiologie . . . . .	16
1.3.3	Ätiologie und Pathophysiologie . . . . .	17
1.3.4	Risikofaktoren . . . . .	17
1.3.5	Diagnostik . . . . .	19
1.3.6	Prognose . . . . .	20
1.3.7	Therapie . . . . .	20
	1.3.7.1 Prävention und intraoperatives Management . . . . .	21
	1.3.7.2 Postoperatives Management . . . . .	21
1.4	Überleitung zur Forschungsfrage . . . . .	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1	Hauptstudie . . . . .	24
	2.1.1 Studiendesign . . . . .	24
	2.1.2 Studienpopulation . . . . .	24
	2.1.2.1 Einschlusskriterien . . . . .	24
	2.1.2.2 Ausschlusskriterien . . . . .	25
	2.1.2.3 Intervention . . . . .	26
	2.1.2.4 Setting und Methoden der Patient*innenselektion . . . . .	26
	2.1.3 Ethikantrag . . . . .	26
	2.1.4 Finanzierung . . . . .	27
2.2	MINS-Subanalyse . . . . .	27
	2.2.1 Studiendesign . . . . .	27
	2.2.2 Studienpopulation . . . . .	27
	2.2.2.1 Einschlusskriterien . . . . .	27
	2.2.2.2 Ausschlusskriterien . . . . .	27
	2.2.3 Ethikantrag . . . . .	29

---

2.2.4	Datenerhebung . . . . .	29
2.2.5	Studienziele . . . . .	30
2.3	Hypothesen . . . . .	30
2.4	Statistische Methoden . . . . .	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	Patient*innencharakteristika . . . . .	32
3.2	Ergebnisdaten . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen und vergleichende Erläuterungen .	38
4.2	Limitationen . . . . .	40
4.3	Generalisierbarkeit . . . . .	41
4.4	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten . . . . .	42
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>43</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## A

**ACE** Angiotensin-Converting-Enzym. 6

**ACEi** ACE-Inhibitor. 11, 21, 22

**ADP** Adenosindiphosphat. 7

**AHA** American Heart Association. 15, 19, 22

**AI** Angiotensin I. 6

**AII** Angiotensin II. 6

**AKI** Akute Niereninsuffizienz (Acute Kidney Injury). 14, 29

**ANP** Atriales natriuretisches Peptid. 7

**ARB** Angiotensin 1 Rezeptor-Blocker. 11, 21, 22

**ASA** American Society of Anesthesiologists. 11, 13, 24, 29, 32, 33, 40

**AWMF** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 12

## B

**BMI** Body Mass Index. 18, 29, 32, 33

**BNP** B-Typ natriuretisches Peptid. 7, 25

**bzw.** beziehungsweise. 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 13, 14, 20

## C

**CABG** Koronararterien-Bypass (Coronary Artery Bypass Graft). 22, 30

**CI** Konfidenzintervall. 35

**CO** Herzzeitvolumen (Cardiac Output). 2, 4, 5, 11, 13, 14

**CO<sub>2</sub>** Kohlenstoffdioxid. 4, 5

**CSC** Canadian Society of Cardiology. 23

**cTn** Kardiales Troponin (cardiac Troponin). 14, 15, 16, 17, 19, 20

---

## D

**DBP** Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure). 1, 3, 9

## E

**EDHF** Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor. 9

**EF** Ejektionsfraktion. 25

**eGFR** geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate). 25

**EKG** Elektrokardiogramm. 15

**ESA** European Society of Anaesthesiology. 13

**ESAIC** European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. 19

**ESC** European Society of Cardiology. 19, 23

## F

**FWF** Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung. 27

## H

**HF** Herzfrequenz. 2, 4, 5, 11

**hsTnT** hochsensitives Troponin T. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 30, 32, 33, 39, 41

## I

**IAP** Intraabdomineller Druck (Intraabdominal Pressure). 3

**ICP** Intrakranieller Druck (Intracranial Pressure). 3

**IL-6** Interleukin-6. 30, 34, 35, 38, 39

**IOH** Intraoperative Hypotonie. D, F, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 21, 23, 24, 38, 42

**IQA** Interquartilsabstand. 33, 34, 35, 36

**ITP** Intrathorakaler Druck (Intrathoracic Pressure). 3

## K

**KHK** Koronare Herzkrankheit. 17, 18, 25

**KIS** Krankenhausinformationssystem. 26, 29

## M

**MACE** Schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event). 20, 39

---

**MAP** Arterieller Mitteldruck (Mean Arterial Pressure). 1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 24, 38

**MI** Myocardial Injury. 14, 15, 16, 17, 21, 22

**min** Minuten. 10

**MINS** Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery. D, E, F, viii, ix, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 31, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42

## **N**

**N** Anzahl (Number). 33, 34

**NO** Stickstoffmonoxid. 8, 9, 21

**NT-proBNP** N-Terminales Prohormon des B-Typ natriuretischen Peptids. 25, 30, 34, 35

## **O**

**O<sub>2</sub>** Sauerstoff. 4, 5

**OR** Odds Ratio. 34, 35

**OSAS** Obstruktives Schlafapnoe Syndrom. 18

## **P**

**p.o.** per os. 23

**pAVK** periphere Arterielle Verschlusskrankheit. 17

**PCI** Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention). 22, 30, 40

**PCT** Procalcitonin. 30, 34, 35

**pO<sub>2</sub>** Sauerstoffpartialdruck. 9

**PP** Pulsdruck (Pulse Pressure). 1

## **R**

**RAAS** Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. 4, 5, 6

**RCT** Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). 22, 23, 42

## **S**

**SBP** Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure). 1, 9, 10, 13

**SD** Standardabweichung (Standard Deviation). 33

**SV** Schlagvolumen. 2, 11

---

**SVR** Totaler peripherer Gefäßwiderstand (Systemic Vascular Resistance). 2, 4, 11, 12, 13

**T**

**TIA** Transitorische Ischämische Attacke. 18, 25

**V**

**VHFA** Vorhofflimmerarrhythmie. 18, 25

**Z**

**ZVD** Zentralvenöser Druck. 3, 13

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Ablauf des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, adaptiert nach [11]	6
1.2	Mögliche Einteilung von intraoperativer Hypotonie in Phasen, adaptiert nach [27, 28]	10
1.3	Mögliche Pathophysiologie und Ätiologie der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54]	18
1.4	Therapieoptionen der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54]	22
2.1	Ablaufdiagramm der Patient*innenselektion	28
3.1	Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)-Inzidenz	35
3.2	Präoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge unterteilt nach Auftreten von Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)	36
3.3	Krankenhausaufenthaltsdauer unterteilt nach Behandlungsgruppe	37

# Tabellenverzeichnis

1.1	Einflussgrößen und Berechnung des Perfusionsdrucks von Gehirn, Herz und Niere, adaptiert nach [12] . . . . .	3
1.2	Übersicht wichtiger kardialer Reflexe mit Rezeptortyp sowie -lokalisierung und ausgelöstem Effekt bei niedrigem Blutdruck, adaptiert nach [15, 16]	5
1.3	Mechanismen lokaler Organdurchblutung mit Auslösern, vermittelnden Faktoren und ausgelösten Effekten, adaptiert nach [1, 7] . . . . .	8
1.4	Ätiologien von IOH unterteilt nach physiologischen Parametern die diese beeinflussen, adaptiert nach [31] . . . . .	12
1.5	Diagnosekriterien der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54] . . . . .	15
3.1	Ausgangscharakteristiken der Studienpatient*innen . . . . .	33
3.2	Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte . . . . .	34
3.3	Mögliche Prädiktoren für Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS) . . . . .	35

# 1. Einleitung

## 1.1 Arterieller Blutdruck

### 1.1.1 Definitionen

Während ein Herzzyklus, bestehend aus Systole und Diastole, durchlaufen wird, zeigt der Druck in der Aorta und den großen systemischen Arterien einen pulsatilen Verlauf. Der maximale Druck während der Systole wird systolischer Blutdruck (SBP, Systolic Blood Pressure) und der minimale Druck während der Diastole diastolischer Blutdruck (DBP, Diastolic Blood Pressure) genannt. [1, 2]

Stellt man nun den Druck in der Aorta über die Zeit grafisch dar, erhält man die Druckpulscurve. Der arterielle Mitteldruck (MAP, Mean Arterial Pressure) ist dann definiert als die Fläche unter der Druckpulscurve, dividiert durch die Pulsdauer [3]. [4]

Vereinfacht kann der MAP auch definiert werden als "durchschnittlicher arterieller Druck während eines Herzzyklus" [5].

Weil die Diastole in Ruhe aber ungefähr doppelt so lange ist wie die Systole, wird der MAP nicht einfach als arithmetisches Mittel aus DBP und SBP berechnet. Wie in Gleichung 1.1 zu sehen ergibt sich der MAP stattdessen als gewichteter Mittelwert von DBP und SBP, beziehungsweise (bzw.) anders dargestellt über den Pulsdruck (PP, Pulse Pressure). Die zeitlichen Anteile von DBP und SBP am Herzzyklus verändern sich allerdings bei Tachykardie, sodass Berechnungen mit Gleichung 1.1 ungenau werden.[5]

$$MAP = \frac{2}{3} * DBP + \frac{1}{3} * SBP = DBP + \frac{1}{3} * PP \quad (1.1)$$

Der MAP kann wie in Gleichung 1.2 auch über das Herzzeitvolumen (CO, Cardiac Output) und den totalen peripheren Gefäßwiderstand (SVR, Systemic Vascular Resistance) berechnet werden. In dieser Berechnung wird der Druck im rechten Atrium vernachlässigt, weil dieser bei gesunden Erwachsenen viel kleiner ist als der MAP. [5]

$$MAP = CO * SVR \quad (1.2)$$

Das CO ist definiert als "das Blutvolumen, welches von einem Ventrikel in einer Minute ausgeworfen wird". Aus dieser Definition ergibt sich die Berechnung des CO aus dem Schlagvolumen (SV) des Herzens und der Herzfrequenz (HF) wie in Gleichung 1.3. [6]

$$CO = SV * HF \quad (1.3)$$

Das SV wird bestimmt durch ein Zusammenspiel aus Vorlast, Nachlast und sympathischer bzw. parasympathischer Stimulation, welche die Kontraktilität des Herzens beeinflussen [5]. Die sympathische bzw. parasympathische Stimulation ist auch hauptsächlich für die Erhöhung bzw. Verringerung der HF verantwortlich. [7]

Kommt es nun zum Beispiel durch gesteigertes Blutvolumen zu einer Erhöhung der Vorlast des Herzens wird auch das SV gesteigert. Diese proportionale Abhängigkeit des SV vom enddiastolischen Volumen bzw. der Vorlast von jedem Herzschlag ist auch bekannt als Frank-Starling-Mechanismus. [8]

Veränderungen des SVR kommen hauptsächlich aufgrund von Veränderungen im Widerstand der Arteriolen und somit durch Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation der Arteriolen zustande [2]. Auf die Mechanismen, die dazu führen, wird in Kapitel 1.1.2.2 genauer eingegangen.

Neben dem CO, welches den gesamten systemischen Blutfluss wiedergibt, kann der lokale Blutfluss in einem Gewebe unter anderem als absoluter Blutfluss (Volumen pro Zeit) oder als Perfusion (Blutfluss pro Gewebevolumen oder Gewebemasse) angegeben werden [7, 9].

Die Funktion des gesamten kardiovaskulären Systems ist letztendlich die Aufrechterhaltung einer Perfusion, welche sich nach den metabolischen Anforderungen des jeweiligen Gewebes richtet. Mit adäquater Perfusion einhergehend sind eine adäquate Oxygenierung, sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten des jeweiligen Gewebes. [10]

Der Perfusionsdruck wiederum ist jener Druckgradient, welcher den Blutfluss in einem Organ antreibt und somit eine Voraussetzung für adäquate Perfusion ist. Dieser ist generell definiert als Zuflussdruck minus Abflussdruck eines bestimmten Organs. [11]. Obwohl der tatsächliche arterielle Zuflussdruck verschiedener Organe stark variiert, wird üblicherweise der MAP als Surrogatwert für den Zuflussdruck herangezogen. Als Abflussdruck kann bei vollkommen vasodilierten Gefäßen annähernd der lokale Venendruck bzw. der zentralvenöse Druck (ZVD) angenommen werden. [12]

Der Abflussdruck muss aber nicht immer gleich dem ZVD sein. Falls jeweils der intrathorakale, intraabdominelle oder intrakranielle Druck höher sind als der ZVD, werden diese wie in Tabelle 1.1 als Abflussdruck angenommen. [12]

Außerdem in Tabelle 1.1 angegeben sind die Formeln zur Berechnung des Perfusionsdrucks für Gehirn, Herz und Niere.

Tabelle 1.1: Einflussgrößen und Berechnung des Perfusionsdrucks von Gehirn, Herz und Niere, adaptiert nach [12]

Organ	Zuflussdruck	Abflussdruck	Perfusionsdruck
Gehirn	MAP	ZVD oder intrakranieller Druck (ICP)*	MAP - (ZVD oder ICP)*
Herz	DBP	ZVD oder intrathorakaler Druck (ITP)*	DBP - (ZVD oder ITP)*
Niere	MAP	ZVD oder intraabdomineller Druck (IAP)*	MAP - (ZVD oder IAP)*

\* Je nachdem welcher Wert höher ist

Diastolischer Blutdruck (DBP, Diastolic Blood Pressure); Intrakranieller Druck (ICP, Intracranial Pressure); Intrathorakaler Druck (ITP, Intrathoracic Pressure); Intraabdomineller Druck (IAP, Intraabdominal Pressure); Arterieller Mitteldruck (MAP, Mean Arterial Pressure); Zentralvenöser Druck (ZVD)

Der MAP ist also im Normalzustand der treibende Faktor hinter dem Blutfluss in Geweben und kann zusammen mit anderen Variablen herangezogen werden um die Gewebepfusion zu beurteilen [13, 14].

## 1.1.2 Physiologie

### 1.1.2.1 Regulation des systemischen Blutdrucks

Die Herz- und Gefäßfunktion und somit der arterielle Blutdruck werden durch kardiale Reflexe und mehrere endokrine Mechanismen geregelt. Diese im Folgenden beschrie-

benen Mechanismen sind in ihrer Wirkung keinesfalls isoliert, sondern wirken immer simultan um den arteriellen Blutdruck ausreichend hoch für eine adäquate Organperfusion zu halten. [11]

Die kardialen Reflexe sind definiert als "schnell wirkende Reflexschleifen zwischen dem Herzen und dem zentralen Nervensystem (ZNS), die zur Regulation der Herzfunktion und zur Aufrechterhaltung der physiologischen Homöostase beitragen". [15]

Allen kardialen Reflexen ist gemein, dass über kardiale und extrakardiale Rezeptoren Reize aufgenommen und an das ZNS weitergeleitet werden. Nach der Verarbeitung der Reize im ZNS wird über efferente Bahnen eine Reaktion am Herzen bzw. am Kreislauf ausgelöst. [15]

Im Aortenbogen und den Sinus carotici befinden sich sogenannte Barorezeptoren. Über den Barorezeptor-Reflex wird eine Erhöhung des Blutdrucks an das ZNS und in Folge an vegetative Efferenzen weitergeleitet. Dies führt über Inhibierung sympathischer Efferenzen zu peripherer Vasodilatation und wirkt über Aktivierung parasympathischer Efferenzen negativ inotrop und chronotrop am Herzen. Insgesamt kommt es dadurch zu einer Abnahme des SVR und des CO. [16]

Weitere Barorezeptoren die sich in den Venae cavae und den Pulmonalvenen befinden werden durch Hypotonie aktiviert. Sie führen zur Freisetzung von Vasopressin und aktivieren das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). [16]

Der Bainbridge Reflex, ein weiterer kardialer Reflex, wird von Gordan et al. als Teil des Barorezeptor-Reflexes beschrieben, Hakumäki et al. sehen ihn jedoch als eigene Entität an. [16, 17]

Wie auch immer man diese Unterteilung vornehmen möchte, der Bainbridge Reflex bewirkt jedenfalls eine Erhöhung der Herzfrequenz aufgrund von verstärkter venöser Füllung des Herzens. Er wirkt wahrscheinlich als Gegenspieler zum Barorezeptor-Reflex um eine Überlastung des Herzens zu vermeiden. Unter gewissen Umständen kommt es als Reaktion auf eine Volumengabe allerdings zu keiner Reaktion der HF oder sogar zu Bradykardie. In diesen Situationen ist die Barorezeptor-Aktivität durch das größere Volumen und den höheren Blutdruck signifikant erhöht und es kommt zu einer reflektorischen Bradykardie über den Barorezeptor-Reflex. [17]

Im Glomus caroticum und im Glomus aorticum liegen Chemorezeptoren, welche den Sauerstoff ( $O_2$ )-, und Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ )-Gehalt im Blut sowie den pH-Wert mes-

sen. Auch im ZNS detektieren Chemorezeptoren den  $\text{CO}_2$ -Gehalt und den pH-Wert. Kommt es zu einem Abfall von  $\text{O}_2$ , des pH-Wertes und/oder einem Anstieg von  $\text{CO}_2$  werden diese Signale an die Medulla oblongata weitergeleitet. Über parasymphathische Inhibierung und sympathische Aktivierung wird dann die Herzfrequenz erhöht und das Schlagvolumen vergrößert, was weiters zu einer Erhöhung des CO führt. [16]

Vor allem die bis jetzt behandelten und nochmals in Tabelle 1.2 zusammengefassten kardialen Reflexe spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des systemischen Blutdrucks. [16]

Tabelle 1.2: Übersicht wichtiger kardialer Reflexe mit Rezeptortyp sowie -lokalisierung und ausgelöstem Effekt bei niedrigem Blutdruck, adaptiert nach [15, 16]

Name	Rezeptortyp	Rezeptorlokalisierung	Wirkung*
Barorezeptor Reflex	Dehnungsrezeptoren	Sinus caroticus, Aortenbogen	Kontraktilität des Herzens $\uparrow$ , HF $\uparrow$ , Gefäßtonus $\uparrow$
Bainbridge Reflex	Dehnungsrezeptoren	Wand des rechten Atriums, Cavoatrialer Übergang	HF $\uparrow$
Chemorezeptor Reflex	Chemorezeptoren	Glomus caroticum, Glomus aorticum	HF $\uparrow$ , Kontraktilität des Herzens $\uparrow$

Herzfrequenz (HF); Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ); Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ )

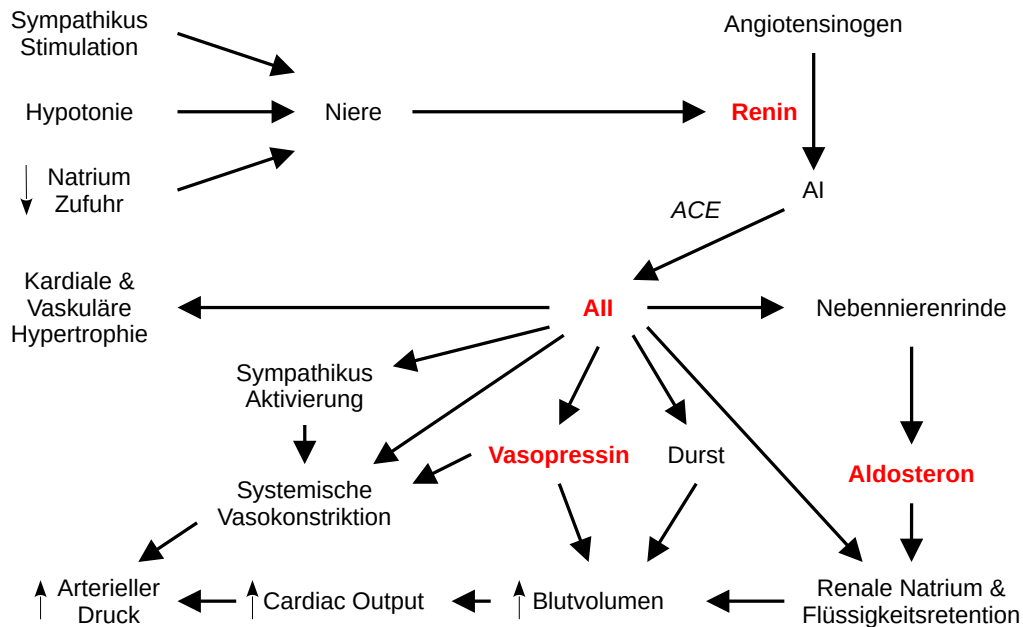
\*Angegebene Wirkungen für Hypotonie bei Barorezeptor- und Bainbridge Reflex, sowie bei Abfall von  $\text{O}_2$ , des pH-Wertes und/oder Anstieg von  $\text{CO}_2$  für den Chemorezeptor Reflex

Neben den kardialen Reflexen wird die kardiovaskuläre Funktion aber ebenfalls von einigen endokrinen Hormonen aus den Nebennieren, darunter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin reguliert. Auch Renin, Angiotensin und Aldosteron, gemeinsam als RAAS, sowie Vasopressin und die natriuretischen Peptide beeinflussen den Blutdruck vor allem über ihre Rolle bei der Reabsorption von Wasser. [16]

Adrenalin und kleinere Mengen Noradrenalin werden durch sympathische Stimulation aus der Nebennierenrinde freigesetzt. In niedrigen Konzentrationen führt Adrenalin zu Vasodilatation und in höheren Konzentrationen zu Vasokonstriktion, erhöhter HF und Kontraktilität des Herzens. Auch Dopamin kann durch Umwandlung in Noradrenalin die HF und den Blutdruck steigern. [16]

Das RAAS, als weiterer Bestandteil der endokrinen Blutdruckregulation, kann auf drei Arten aktiviert werden. Die Barorezeptoren können einen Blutdruckabfall registrieren,

Abbildung 1.1: Ablauf des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, adaptiert nach [11]



Angiotensin I (AI); Angiotensin II (AII); Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)

es kommt zu einem Absinken der Natriumchloridkonzentration und/oder der Blutfluss durch die Macula densa ist verringert. [16]

Wie in Abbildung 1.1 dargestellt, beginnt die RAAS-Kaskade mit der Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Die Freisetzung von Renin ist auch der limitierende Schritt des RAAS, denn Renin reguliert die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dieses wiederum wird vom Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt. [11, 18]

Angiotensin II wirkt als Vasokonstriktor und verstärkt die sympathoadrenerge Wirkung. Außerdem stimuliert es die Freisetzung von Aldosteron und Vasopressin, steigert das Durstgefühl und stimuliert Hypertrophie von Herz und Gefäßen. [11]

Neben Angiotensin II ist Aldosteron der zweite wichtige Botenstoff des RAAS. An der Niere bewirkt Aldosteron vermehrte Natrium- und damit auch Wasser-Rückresorption, worüber es zu einer Erhöhung des Blutvolumens und Blutdrucks führt. Es verstärkt außerdem die Ausscheidung von Kalium und Wasserstoffionen und beeinflusst das kardiovaskuläre System auch durch Wirkungen am Herzen, den Gefäßen und am ZNS. [18]

Vasopressin wird aufgrund von veränderter Osmolalität des Blutplasmas ausgeschüttet, aber auch ein Abfall des Blutvolumens oder Blutdrucks von mehr als 10 - 20% führt zu verstärkter Freisetzung [18]. Hauptsächlich bewirkt Vasopressin verringerte Wasserausscheidung in der Niere, es bewirkt aber auch eine direkte Vasokonstriktion von Blutgefäßen. In hohen Konzentrationen ist Vasopressin einer der potentesten Vasokonstriktoren, unter physiologischen Bedingungen kommt es aufgrund der geringen Konzentration im Blut allerdings zu keiner vasoaktiven Wirkung. [11, 19]

Auch das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) beeinflussen den Blutdruck. Bei verstärkter Wandspannung wird ANP von den Herzvorhöfen und BNP von den Herzventrikeln ausgeschüttet. Hauptsächlich wirken die natriuretischen Peptide vasodilatatorisch auf die Niere, was zu Natriurese und Diurese führt. Sie führen außerdem zu direkter Vasodilatation und verringern unter anderem die Sekretion von Renin, Aldosteron und Vasopressin. [18]

### 1.1.2.2 Regulation der Organdurchblutung

Neben den bereits behandelten systemischen Mechanismen, welche für den Erhalt des arteriellen Blutdrucks verantwortlich sind und die Organdurchblutung somit indirekt beeinflussen, besitzen die Gewebe im Körper die Fähigkeit ihren lokalen Blutfluss zu steuern. Je nach Stoffwechsellage wird über einen veränderten Blutfluss die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, sowie in erster Linie auch der Abtransport von Kohlenstoffdioxid und Wasserstoffionen sichergestellt. [7]

Dafür verantwortlich sind neuronale, myogene, metabolische und endotheliale Mechanismen. Wie in Tabelle 1.3 zu sehen, ist all diesen Mechanismen gemein, dass sie über Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation der Arteriolen, Mesarteriolen und präkapillären Sphinkteren den lokalen Blutfluss steuern [7]. Diese Mechanismen kommen in allen Geweben des Körpers vor, haben jedoch je nach Gewebe einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Regulation der Durchblutung. [1]

Ein erhöhter Metabolismus im Gewebe geht einher mit einem Minderangebot an Sauerstoff und einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten wie Kohlenstoffdioxid sowie Wasserstoffionen. Dies führt in Folge zu einer Vasodilatation der Arteriolen und somit zu einer verstärkten Durchblutung des jeweiligen Gewebes. [5, 7] Auch ein Anstieg weiterer stoffwechselabhängiger Substanzen wie Kalium, Laktat, Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosin führt zu einer Vasodilatation der Arteriolen [4].

Tabelle 1.3: Mechanismen lokaler Organdurchblutung mit Auslösern, vermittelnden Faktoren und ausgelösten Effekten, adaptiert nach [1, 7]

Mechanismus	Auslöser	Vermittelnder Faktor	Effekt
Metabolisch	Sauerstoffmangel	Adenosin oder direkt durch Sauerstoffmangel*	Vasodilatation
Myogen	Dehnung kleiner Blutgefäße	Reaktive Kontraktion der Gefäßwand	Vasokonstriktion
Endothelial	Scherkräfte	NO	Vasodilatation
		Endothelin	Vasokonstriktion
Neurogen	Vasomotorisches Zentrum**	Sympathische Nervenfasern	Vasodilatation oder Vasokonstriktion***
		Parasympathische Nervenfasern	Vasodilatation

Stickstoffmonoxid (NO)

\*Vermittlungsmechanismus wird noch nicht vollständig verstanden

\*\*Wird unter anderem erregt durch Barorezeptoren, Chemorezeptoren, das respiratorische Zentrum und den Hypothalamus

\*\*\*Je nach Effektororgan und dort vorhandenen Adrenorezeptoren unterschiedlich

Bei der myogenen Autoregulation kommt es durch einen erhöhten arteriellen Blutdruck und somit erhöhten intraluminalen Druck in den Arteriolen, zu einer reaktiven Vasokonstriktion ebendieser Arteriolen [5]. Dies ist vor allem für das Gehirn, das Herz und die Nieren ein wichtiger Mechanismus, da diese Organe sehr sensitiv gegenüber Ischämie bzw. Hypoxie sind [1].

Die myogene Autoregulation spielt bei der Niere nur bei einem MAP zwischen 70 - 160 mmHg und beim Gehirn nur bei einem MAP zwischen 50 - 120 mmHg eine Rolle. Innerhalb dieser Bereiche sind die Organe vor einer systemischen Hypotonie geschützt, unterhalb des jeweiligen MAP Grenzwertes dehnen sich die Arteriolen in diesen Organen durch den jeweiligen intraluminalen Druck hingegen passiv und die Gewebeperfusion wird linear abhängig vom systemischen Blutdruck [13]. [4]

Auch das Endothel der Gefäßwände kann Substanzen freisetzen, die lokal sowohl zu Vasodilatation, wie auch zu Vasokonstriktion führen. Die wichtigste vasodilatierende Substanz ist Stickstoffmonoxid (NO), dessen Freisetzung durch mechanische Reize, insbesondere Scherkräfte, stimuliert wird. Endothelin hingegen ist eine wirkungsvolle vasokonstriktorische Substanz, die von geschädigten Endothelzellen freigesetzt wird. [7]

Durch sympathische Innervation von Widerstandsgefäßen fast aller Organe kann auch das autonome Nervensystem eine Vasokonstriktion bedingen. Neben seiner Rolle in der Regulation des arteriellen Blutdrucks spielt das autonome Nervensystem also auch eine wichtige Rolle in der Regulation der lokalen Durchblutung von Organen. [1, 5]

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Mechanismen besitzen einige Organe noch weitere Mechanismen um ihre Durchblutung zu regulieren. Zum Beispiel regulieren die Nieren ihren Blutfluss über den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus und im Gehirn wird die Durchblutung neben der Sauerstoffkonzentration besonders stark durch die Konzentrationen von Kohlenstoffdioxid und folglich von Wasserstoffionen beeinflusst. [7]

Bei der Durchblutungssteuerung der Koronararterien spielen hauptsächlich die myogene Autoregulation sowie Adenosin und der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) eine Rolle. Aber auch endothelial vermittelte Substanzen wie NO oder der Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) dürften in den Koronararterien vasodilatierend wirken [20].

Die sympathische und parasympathische Innervation der Koronargefäße hingegen führt zwar zu Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation, hat verglichen mit den metabolischen Effekten allerdings nur eine geringe Wirkung. [1]

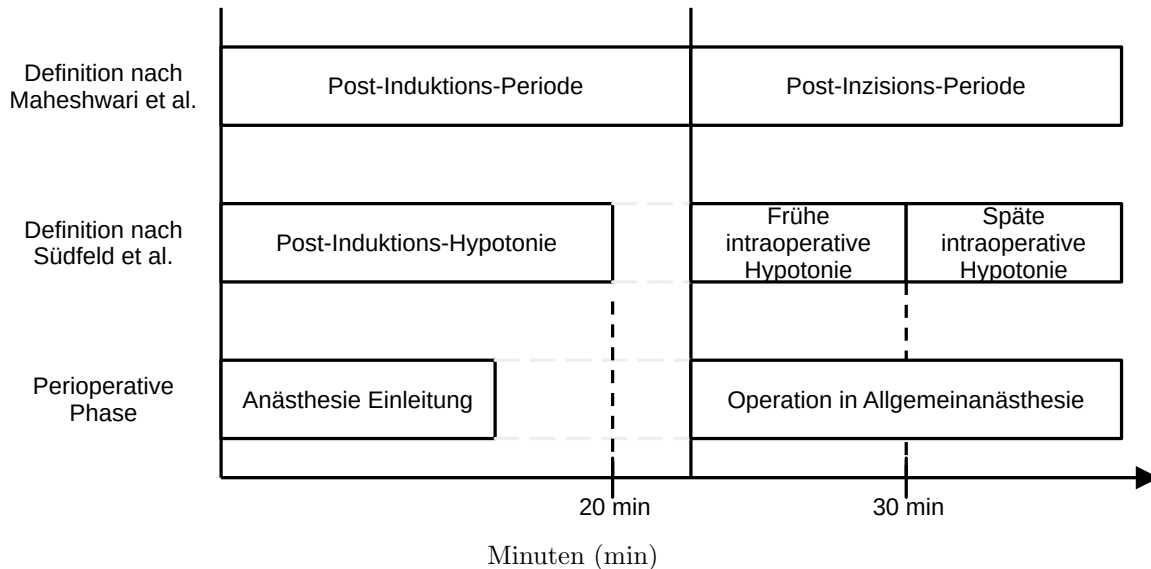
## 1.2 Intraoperative Hypotonie

### 1.2.1 Definition

Die häufigste klinische Definition der Hypotonie ist ein SBP  $<90$  mmHg oder ein DBP  $<60$  mmHg. [11, 21–23]

Obwohl die intraoperative Hypotonie (IOH) eine häufige Nebenwirkung der Allgemeinanästhesie ist, gibt es für diese keine ähnlich einheitliche Definition [24]. Bijker et al. konnten in einem Systematic Review mit 130 Artikeln 140 verschiedene Definitionen der IOH erfassen. Definiert wurde die IOH dabei entweder über den SBP und/oder den MAP, kombiniert mit einem absoluten oder relativen Schwellenwert. Am häufigsten wurde die IOH definiert als SBP  $<80$  mmHg, als SBP 20% unter dem Ausgangs-

Abbildung 1.2: Mögliche Einteilung von intraoperativer Hypotonie in Phasen, adaptiert nach [27, 28]



wert oder eine Kombination eines SBP kleiner 100 mmHg und/oder 30% unter dem Ausgangswert. [25, 26]

Die IOH sollte je nach Zeitpunkt des Auftretens und der zugrundeliegenden Ursache eingeteilt werden. Wie in Abbildung 1.2 dargestellt, definieren Südfeld et al. die Post-Induktions-Hypotonie als eine Hypotonie, die innerhalb der ersten 20 Minuten nach Einleitung der Anästhesie, oder im Zeitraum zwischen Anästhesieeinleitung und der ersten chirurgischen Inzision auftritt. Hypotonien die innerhalb von 30 Minuten nach chirurgischem Operationsbeginn auftreten, werden als frühe intraoperative Hypotonien, solche die danach auftreten als späte intraoperative Hypotonien bezeichnet. [27]

Maheshwari et al. hingegen unterscheiden eine Post-Induktions-Periode, von der Anästhesieeinleitung bis zur ersten chirurgischen Inzision und eine Post-Inzisions-Periode, von der ersten chirurgischen Inzision bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Patient\*innen den Operationssaal verlassen. [28]

### 1.2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Je nachdem welche Definition der IOH verwendet wird, zeigt sich eine Inzidenz von 5 - 99%. Wird die IOH als ein MAP < 65 mmHg mit einer minimalen Episodendauer

von fünf Minuten definiert, ergibt sich eine Inzidenz von 49,4%. Bei gleichem MAP Grenzwert und einer minimalen Episodendauer von einer Minute steigt die Inzidenz auf 65,2%. [26]

Zu den Risikofaktoren für IOH zählen hohes Alter, niedriger Ausgangs-MAP, Verwendung von Propofol und Fentanyl zur Narkoseeinleitung und ein hoher American Society of Anesthesiologists (ASA) - Score [29]. Außerdem wurden von Südfeld et al. unter anderem die Gabe von Spinal- oder Epiduralanästhesie sowie männliches Geschlecht als signifikante Prädiktoren für eine frühe intraoperative Hypotonie festgestellt [27]. [30]

### 1.2.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Wie in den Gleichungen 1.2 und 1.3 bereits erwähnt, ist der Blutdruck abhängig von der HF, dem SV und dem SVR. Weiters wird das SV durch die Vorlast, Nachlast und Kontraktilität des Herzens beeinflusst. [31]

Vor allem Inhalationsanästhetika und Propofol verringern die Sensitivität des Barorezeptor-Reflexes und/oder führen zu einer generellen Sympathikolyse und damit zu verringertem CO und SVR. Aufgrund der verringerten Sensitivität des Barorezeptor-Reflexes und der Sympathikolyse kommt es jedoch zu keiner ausreichenden Gegenregulation auf den Blutdruckabfall. [14]

In Tabelle 1.4 adaptiert nach Singh und Antognini sind die wichtigsten Ursachen für IOH angeführt, unterteilt nach den physiologischen Parametern, welche durch die konkrete Ätiologie beeinflusst werden. [31]

Guarracino und Bertini teilen die Ätiologien für perioperative Hypotonie hingegen nach den perioperativen Phasen ein, in denen sie auftreten. Präoperativ zählen dabei Hypovolämie und ACEi's / ARBs zu den Ursachen für IOH. Intraoperativ lösen eine exzessive Narkosetiefe (und dadurch exzessive Vasodilatation) sowie Blutverlust am häufigsten eine IOH aus, aber auch eine neuroaxiale Blockade oder myocardiäre Ischämie können eine IOH verursachen. [32]

### 1.2.1.3 Zielwerte und Therapie

Aufgrund der Tatsache, dass das endgültige Ziel des perioperativen Managements der Perfusionsdruck und nicht der MAP ist, sollten keine generellen Zielwerte für den

Tabelle 1.4: Ätiologien von IOH unterteilt nach physiologischen Parametern die diese beeinflussen, adaptiert nach [31]

Herzfrequenz	Vorlast	Nachlast	Kontraktilität
Niedrig	Inadequates Gefäßvolumen	Niedriger SVR	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
Inhalationsanästhetika	Exzessive operationsbedingte Blutung	Medikamenteninduzierte Vasodilatation	Myokardiale Ischämie
Opioide	Exzessive Vasodilatation	Anaphylaxie	Linksventrikulärer Infarkt
Betablocker	Perikardtamponade	Sepsis	Rechtsventrikulärer Infarkt
Kalziumkanal-Blocker	Pneumothorax	Anämie	Valvuläre Dysfunktion
Digitalis	Embolus (Luft, Thrombus)	Leberversagen/Atrioventrikuläre Malformation	Inhalationsanästhetika
Acetylcholinesterase-Inhibitoren	Trikuspidal-, Pulmonal oder Mitralstenose	Neurogen (spinaler Schock)	
Intrinsische Defekte	Hypoproteinämie	Mechanische Obstruktionen	
Übermäßiger Vagus-Tonus	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie		
Hoch	Systolisch anteriore Bewegung der Mitralklappe		
Vorhofflimmern			
Vorhofflattern			
Ventrikuläre Tachykardie			

MAP empfohlen werden. Wegen der in Kapitel 1.1.1 beschriebenen Definition des Perfusionsdrucks, müssen für den MAP Zielwert immer die individuellen Abflussdrücke der Patient\*innen mitberücksichtigt werden. [25, 33]

Initial wird dennoch ein MAP > 65 mmHg empfohlen, da die Mortalität hier ähnlich hoch ist wie bei höheren MAP-Zielwerten, es aber zu weniger Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern kommt und auch die Vasopressoren niedriger dosiert werden können. Dieser Zielwert sollte jedoch so bald wie möglich auf die jeweiligen Patient\*innen individualisiert werden. [13]

Um Organschädigungen zu vermeiden wird deshalb auch in der S1-Leitlinie zur intraoperativen klinischen Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nicht kardiochirurgischen Patient\*innen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizini-

schen Fachgesellschaften (AWMF) empfohlen, den MAP nicht unter 65 mmHg bzw. den SBP nicht unter 90 - 100 mmHg sinken zu lassen [34].

Um IOH schnell und angemessen behandeln zu können, ist es wichtig den auslösenden pathophysiologischen Mechanismus, wie verringerte Vorlast, erhöhte Nachlast oder verringerte Kontraktilität des Herzens zu erkennen. [32]

Durch präoperatives Flüssigkeitsmanagement kann vermieden werden, dass Patient\*innen hypovolämisch oder dehydriert im OP eintreffen. Deshalb erlauben bzw. unterstützen die Leitlinien der ASA und der European Society of Anaesthesiology (ESA) die orale Aufnahme klarer Flüssigkeiten bis zu 2 Stunden vor einer elektiven Operation. [32, 35, 36]

Eine intravenöse Flüssigkeitsgabe wird präoperativ nur für Patient\*innen mit wahrscheinlicher Volumenreagibilität empfohlen [37]. Diese sogenannte Flüssigkeits- oder Volumenreagibilität wird meistens definiert als ein Anstieg des Cardiac Index oder CO um mindestens 15% nach einer intravenösen Flüssigkeitsgabe von 500 mL über 20 - 30 Minuten. Um die Volumenreagibilität zu bestimmen ist ein intravenöser Flüssigkeitsbolus allerdings nicht optimal geeignet, weil eine dadurch mögliche Volumenüberlastung bei Patient\*innen vermieden werden sollte. Stattdessen kann die Volumenreagibilität präoperativ festgestellt werden über einen passiven Beinhebeversuch oder sonografisch über den Durchmesser und die Komprimierbarkeit der Vena cava inferior oder der Vena jugularis interna. Der ZVD ist hingegen kein guter Prädiktor für Volumenreagibilität. [38]

Intraoperativ sollten kristalloide Lösungen verwendet werden, um eine Normovolämie aufrechtzuerhalten. Außerdem kann die Gabe von Flüssigkeitsboli (üblicherweise 250 mL) sinnvoll sein, wenn die Patient\*innen wie oben beschrieben auf eine solche Therapie ansprechen. [39]

Neben dem Flüssigkeitsmanagement sollten auch die Narkosemittel adaptiert werden, um zwar eine ausreichende Narkosetiefe zu erreichen, aber gleichzeitig möglichst wenig hämodynamische Nebenwirkungen zu verursachen [40]. Vor allem zu tiefe Narkosen sind ein Risikofaktor für IOH [32].

Falls eine IOH sich nicht durch eine Adaptierung der Narkosetiefe oder Flüssigkeitsgabe normalisiert, gibt es auch die Möglichkeit vasoaktive Substanzen einzusetzen. Diese werden generell unterteilt in Vasopressoren, welche den SVR erhöhen und positiv inotrope (sowie positiv chronotrope) Substanzen, welche die Schlagkraft des Herzens bzw.

die Herzfrequenz und somit das CO erhöhen. In vielen dieser Substanzen sind jedoch vasopressive mit positiv inotropen Wirkungen kombiniert. Am häufigsten werden intraoperativ Ephedrin, Vasopressin, Norepinephrin sowie Epinephrin eingesetzt. [41]

Eine weitere Therapieoption ist die Verwendung von Methoden zur Hypotonievorhersage. Mithilfe des von Hatib et al. entwickelten "hypotension prediction index" können hypotensive Episoden durch die Wellenform des Blutdrucks 15 Minuten vor ihrem Auftreten mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 87% vorhergesagt werden [42]. Auch Wijnberge et al. konnten zeigen, dass durch den Einsatz eines durch künstliche Intelligenz gestützten Frühwarnsystems in einer Interventionsgruppe gegenüber einer Kontrollgruppe, das Auftreten von IOH verringert wurde [43]. [32]

Während Vasopressoren und verschiedene Flüssigkeiten am häufigsten Verwendung finden, sind noch weitere Studien nötig, um zu ermitteln mit welcher Therapieoption IOH am effektivsten verhindert oder therapiert werden kann. [25]

#### 1.2.1.4 Prognose

Obwohl die IOH wie in Kapitel 1.2.1 erwähnt nicht einheitlich definiert ist, konnten eine Vielzahl von Studien einen Zusammenhang zwischen IOH und Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), Akute Niereninsuffizienz (AKI, Acute Kidney Injury) bzw. erhöhter Mortalität nachweisen. [44–51]

Die Vergleichbarkeit dieser Studien ist jedoch eingeschränkt, da wie oben beschrieben keine einheitliche Definition der IOH existiert und demnach in praktisch allen Studien verschiedene Definitionen der IOH Anwendung finden.[52]

Nichtsdestotrotz besteht ein klarer Zusammenhang zwischen IOH und MINS.

## 1.3 Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)

### 1.3.1 Definition

Eine Myocardial Injury (MI) liegt wie in der vierten universellen Definition des Myokardinfarkts beschrieben vor, wenn erhöhte Blutlevel von kardialem Troponin (cTn,

cardiac Troponin) vorliegen. Je nach verwendetem cTn-Assay sind die tatsächlichen Grenzwerte für eine Erhöhung unterschiedlich. Die MI wird als akut bezeichnet, wenn es zum Anstieg/Abfall der cTn-Werte im Verlauf kommt. Sind die cTn-Werte dauerhaft erhöht und zeigen im Verlauf keine Dynamik, liegt eine chronische MI vor. Zur Diagnose eines Myokardinfarkts müssen neben den Kriterien für eine akute MI entweder auch Symptome einer akuten myokardialen Ischämie oder je nach Typ des Myokardinfarkts unterschiedliche andere klinische Belege einer myokardialen Ischämie vorliegen. [53]

Die MINS tritt entsprechend des Namens im postoperativen Setting nicht-kardialer Operationen auf. Sie wird von der American Heart Association (AHA) definiert als eine Erhöhung postoperativer cTn-Werte ohne notwendigerweise vorhandene klinische Symptome, aber durch einen vermuteten ischämischen Mechanismus verursacht. [54] Die genauen Diagnosekriterien der MINS sind in Tabelle 1.5 zu sehen.

Tabelle 1.5: Diagnosekriterien der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54]

Erhöhte postoperative cTn-Werte mit einem oder mehreren erhöhten cTn-Messwerten für den verwendeten cTn-Assay und einem steigenden/fallenden Muster welches auf eine akute MI hinweist
Auftreten in den ersten 30 Tagen nach der Operation (typischerweise in den ersten 72 Stunden)
Die myocardiale Ischämie ist einer vermuteten ischämischen Ursache zuzuordnen, bei gleichzeitigem Fehlen einer offensichtlich auslösenden nicht-ischämischen Ursache
Klinische Symptome sind möglicherweise von der Sedierung oder Analgesie im perioperativen Setting maskiert, ein ischämisches Merkmal (zum Beispiel ischämische Symptome oder EKG-Veränderungen) ist nicht erforderlich

Kardiales Troponin (cTn, cardiac Troponin); Elektrokardiogramm (EKG); Myocardial Injury (MI)

Werden zur Diagnose einer MINS spezifische Assays für hochsensitives Troponin T (hsTnT) verwendet, sollten Grenzwerte verwendet werden, welche prognostische Relevanz aufweisen. Die Grenzen liegen dabei zwischen  $\geq 20$  -  $< 65$  ng/L mit einer absoluten Veränderung von  $\geq 5$  ng/L. Außerdem sind eine Erhöhung über  $\geq 65$  ng/L oder eine absolute Veränderung von  $\geq 14$  ng/L prognostisch relevant. [54]

Um die akute von der chronischen MINS abzugrenzen, sind mehrere Messungen des cTn notwendig. Bei Patient\*innen mit bereits präoperativ oder initial postoperativ erhöhten Ausgangswerten wird die MI als akut definiert, wenn das hsTnT gegenüber den präoperativen Werten absolut um  $\geq 14$  ng/L ansteigt, oder das hsTnT  $\geq 5$  ng/L über der zuvor gemessenen Konzentration liegt und der hsTnT-Messwert zugleich über 20 ng/L liegt. [54]

Bei der MI sollte generell zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen unterschieden werden. Ist im perioperativen Setting eine nicht-ischämische Ursache für eine MI bekannt, sollte diese nicht als MINS klassifiziert werden. [53, 54]

Anzumerken ist, dass in der Definition der MINS als maximalste Ausprägungsform dieser, auch postoperative Myokardinfarkte nach der vierten universellen Definition erfasst sind. [54]

### 1.3.2 Epidemiologie

In einer Auswertung der VISION-Studie, welche Patient\*innen untersuchte, die mindestens 45 Jahre alt waren und sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen haben, lag die Inzidenz von MINS unter Verwendung von cTn-Assays der vierten Generation bei 8% [55]. In einer weiteren Auswertung, welche eine Subgruppe von Patient\*innen untersuchte, bei denen die Troponinwerte mittels hsTnT bestimmt wurden, stieg die Inzidenz auf 18%. Es lagen allerdings nur bei weniger als der Hälfte der Patient\*innen präoperative Troponinwerte vor. Bei den Patient\*innen mit vorhandenen präoperativen Werten waren diese in fast 14% der Fälle erhöht. Deshalb merken die Studienautoren an, dass die Inzidenz von MINS bei den Patient\*innen ohne präoperative Troponinwerte möglicherweise überschätzt wurde [56]. [54]

Puelacher et al. ermittelten in einer prospektiven Studie mit Patient\*innen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko eine MINS-Inzidenz von 16% [57]. [54]

Smilowitz et al. konnten in einer Systemic-Review unter allen Studien welche die Einschlusskriterien erfüllten, eine MINS-Inzidenz von 17,9% feststellen. Bei einer Auswertung von hochqualitativen, prospektiven Studien trat eine Inzidenz von 19,5% auf. [54, 58]

In einer retrospektiven Studie von Cohen et al. trat bei einem zusammengesetzten Endpunkt aus MINS und Krankenhausmortalität eine Inzidenz von 5,6% auf. Diese deutlich niedrigere Inzidenz als in vorangegangenen Studien führen die Autoren darauf zurück, dass keine Patient\*innen mit Notfalls- oder Gefäßoperationen in die Studie aufgenommen wurden. [59]

Die von Chang et al. in einer Systemic-Review zu retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien festgestellte Inzidenz der MINS lag mit 20% hingegen wieder im Bereich von vorhergehenden Studien. [60]

Auf die jeweils ermittelte Inzidenz von MINS können einige Faktoren einen Einfluss nehmen. Dazu zählen, die verwendete Definition, die Entscheidung das Troponin postoperativ systematisch oder nicht-systematisch zu ermitteln, sowie die Zeitpunkte der postoperativen Troponin-Messungen. [54–56]

Die eingesetzten cTn-Assays, vor allem der Unterschied zwischen hsTnT und konventionellen cTn-Messungen beeinflusst die Inzidenz von MINS ebenfalls [55]. [54]

Auch die Heterogenität der Studienpopulationen, die sich in Alter, Geschlecht, ihrer Nierenfunktion und der Dringlichkeit der Operation unterscheiden, können die ermittelte Inzidenz von MINS verändern [58]. [54]

### 1.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie

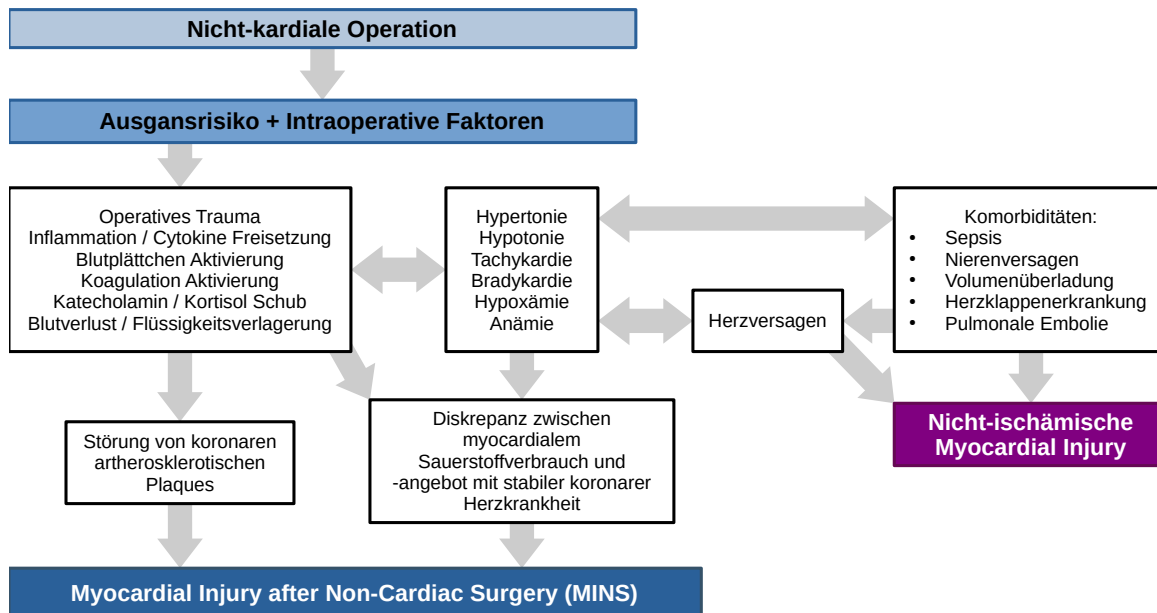
Die MINS hat definitionsgemäß eine ischämische Ursache. In den meisten Fällen führen perioperative Veränderungen wie Hyper- oder Hypotonie, Tachy- oder Bradykardie, sowie Anämie über eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffversorgung- und verbrauch des Myokards zu einer Ischämie und MI. Eine Ischämie kann aber auch entstehen durch perioperative Veränderungen wie Entzündungen, Hyperkoagulabilität und intraoperative Blutdruckschwankungen, die zur Ruptur eines vulnerablen Plaques und dadurch zur akuten Thrombose von Koronararterien führen. Wie in Kapitel 1.2.1.4 ausgeführt, stehen bereits kurze Episoden von IOH in Verbindung mit Komplikationen wie unter anderem MI. Weitere Faktoren die zu MINS führen können sind in Abbildung 1.3 dargestellt. [54, 61]

Ist offensichtlich eine nicht-ischämische Ursache, wie dekompenziertes Herzversagen, Sepsis oder eine Pulmonalarterienembolie für die MI verantwortlich, sollte diese nicht als MINS, sondern als nicht-ischämische MI klassifiziert werden. Weitere Ursachen für nicht-ischämische MIs sind ebenfalls in Abbildung 1.3 aufgelistet. [54]

### 1.3.4 Risikofaktoren

Alter und Geschlecht konnten als unabhängige Risikofaktoren für MINS ermittelt werden. Genauso sind kardiovaskuläre Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hypertonie und Diabetes erhebliche Risikofaktoren für MINS. Herzversagen

Abbildung 1.3: Mögliche Pathophysiologie und Ätiologie der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54]



und Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), sowie Nierenversagen und ein nicht behandeltes schweres obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) erhöhen ebenfalls das Risiko für MINS. Auch die Art der durchgeführten Operation und insbesondere Notfalloperationen steigern die Wahrscheinlichkeit an MINS zu erkranken. Weiters assoziiert mit einem erhöhten Risiko für MINS sind einige Labortests sowie Risiko-Scores, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird. [54]

In einer Meta-Analyse von Cheng et al. konnten präoperative Hypertonie, Herzversagen, Nierenversagen, Diabetes, präoperative Einnahme von Betablockern, erhöhte präoperative hsTnT-Level sowie erniedrigte präoperative Hämoglobinlevel als Risikofaktoren für MINS festgestellt werden. Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), KHK, Insult/Transitorische Ischämische Attacke (TIA) und präoperative Statineinnahme wurden nicht als Risikofaktoren für MINS festgestellt. Die Studienautoren führen diese Abweichung zu anderen Studien in den ermittelten Risikofaktoren auf Heterogenität der Definitionen von MINS und der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien zurück und merken weiters an, dass longitudinale Analysen notwendig sein könnten, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und MINS festzustellen. [60]

### 1.3.5 Diagnostik

Patient\*innen mit MINS zeigen postoperativ in den meisten Fällen keine ischämischen Symptome und auch die Symptome eines postoperativen Myokardinfarkts können durch Sedierung und Analgesie maskiert werden [55, 56, 62]. Deshalb sind systematische postoperative cTn-Messungen, vor allem für Patient\*innen mit Risikofaktoren, zur sicheren Diagnose von MINS unabdingbar. Für Hochrisikopatient\*innen wird ebenfalls eine präoperative Troponinmessung empfohlen. [54]

Die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) spricht in der fokussierten Leitlinie zur Anwendung von kardialen Biomarkern in der Evaluation perioperativer Risiken eine schwache Empfehlung für eine alleinige präoperative, eine kombinierte prä- und postoperative, oder eine alleinige postoperative Messung von cTn als Prädiktor für einige schwerwiegende Outcomes bei nicht-kardialen Operationen aus. Außerdem spricht die ESAIC eine schwache Empfehlung aus, für die kombinierte prä- und postoperative oder alleinige postoperative Messung des cTn in Kombination mit klinischen Risikoscores zur Voraussage von postoperativen Events. [63]

Auch die European Society of Cardiology (ESC) behandelt die Bestimmung von kardiovaskulären Biomarkern in der Leitlinie zum kardiovaskulären Assessment und Management für Patient\*innen, die sich einer nicht-kardialen Operation unterziehen. Es wird eine Klasse-I-Empfehlung ausgesprochen, zur Bestimmung von hsTnT vor nicht-kardialen Operationen mit mittlerem oder hohem Risiko, sowie weitere hsTnT Bestimmungen 24 und 48 Stunden nach der Operation, für Patient\*innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Risikofaktoren oder Symptomen die eine Herz-Kreislauf-Erkrankung vermuten lassen. [64]

Von der AHA werden in der Leitlinie für perioperatives kardiovaskuläres Management für nicht-kardiale Operationen Empfehlungen spezifisch für die perioperative Überwachung von MINS ausgesprochen. Für Patient\*innen mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Symptomen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, sowie bei Patient\*innen  $\geq 65$  Jahre mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich einer nicht-kardialen Operation mit erhöhtem Risiko unterziehen, wird eine schwache Empfehlung zur Messung des cTn 24 und 48 Stunden nach der Operation getätigt, um eine MINS zu erkennen. Bei Patient\*innen, die sich einer nicht-kardialen Operation mit niedrigem Risiko unterziehen, wird ohne Symptome einer kardialen Ischämie oder eines Myokardinfarkts explizit kein postoperatives Screening der Troponinwerte empfohlen. [65]

### 1.3.6 Prognose

Über 99% aller perioperativen Todesfälle bei nicht-kardialen Operationen treten postoperativ auf. Vor allem schwere Blutungen, MINS und Sepsis stehen im Zusammenhang mit postoperativer Mortalität. [66]

Smilowitz et al. konnten in einer Metaanalyse eine 30-Tages-Mortalität von 8,5% für Patient\*innen mit MINS und 1,2% für Patient\*innen ohne MINS feststellen. Die ermittelte 1-Jahres-Mortalität betrug 20,6% für Patient\*innen mit MINS und 5,1% für Patient\*innen ohne MINS. [58]

Bei weiteren Studien trat ebenfalls ein klarer Zusammenhang zwischen MINS und erhöhter postoperativer 30-Tages-, sowie 1-Jahres-Mortalität auf. [58, 67, 68]

Mit der VISION-Studie konnte auch gezeigt werden, dass es eine signifikante Assoziation zwischen der cTn- bzw. hsTnT-Konzentration innerhalb der ersten 3 Tage nach nicht-kardialer Operation und der 30-Tage-Mortalität gibt. [55, 56]

Darüber hinaus konnte eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei Patient\*innen nachgewiesen werden, die erhöhte postoperative hsTnT-Werte ohne Zeichen einer Ischämie aufwiesen, die also die universelle Definition des Myokardinfarkts nicht erfüllten. [56]

Neben einer erhöhten Mortalität konnten Strickland et al. feststellen, dass bei 21% der Patient\*innen mit MINS 1 Jahr nach der Operation ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) aufgetreten war [68]. Auch Gualandro et al. konnten mit 24% eine ähnliche 1-Jahres-Inzidenz von MACE erfassen [69].

### 1.3.7 Therapie

Es gibt derzeit keine sicheren und effektiven Präventionsmethoden für MINS. Auch das optimale postoperative Management ist weiterhin unklar und bleibt ein Feld aktiver Forschung. Dennoch sind einige Studien zu Präventions- und Behandlungsansätzen verfügbar. [54]

### 1.3.7.1 Prävention und intraoperatives Management

Das individuelle perioperative Risiko von Patient\*innen eine MINS zu entwickeln, sollte präoperativ ermittelt werden und kann unter Umständen zu Veränderungen im präoperativen Management führen. [54]

Betablocker, Alpha-2-Agonisten, Aspirin und NO wurden bereits in randomisierten Studien auf ihre Wirksamkeit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos untersucht. Keiner dieser Stoffe war sicher und effektiv in der Prävention perioperativer Myokardinfarkte. [54, 70–72]

Die Beweislage hinsichtlich der präoperativen Gabe von Statinen, ACE-Inhibitoren und ARBs ist unschlüssig. In einer Subanalyse der VISION-Studie konnte das Risiko eine MINS zu entwickeln durch präoperative Statingabe gesenkt werden, eine weitere Studie konnte diesen Effekt nicht nachweisen. [54]

IOH steht ebenfalls im Zusammenhang mit MINS [45, 47, 73]. Obwohl die vorbestehenden Risikofaktoren eine viel bessere Vorhersage von kardiovaskulären Outcomes ermöglichen, hat der intraoperative Blutdruck den Vorteil, dass er prinzipiell gesteuert werden kann [47]. [54]

In Kapitel 1.2.1.3 sind einige Möglichkeiten zur Erhaltung des intraoperativen Blutdrucks aufgezeigt. Es gibt allerdings keine Daten zu verschiedenen Blutdruckmanagementstrategien speziell bezogen auf MINS [54].

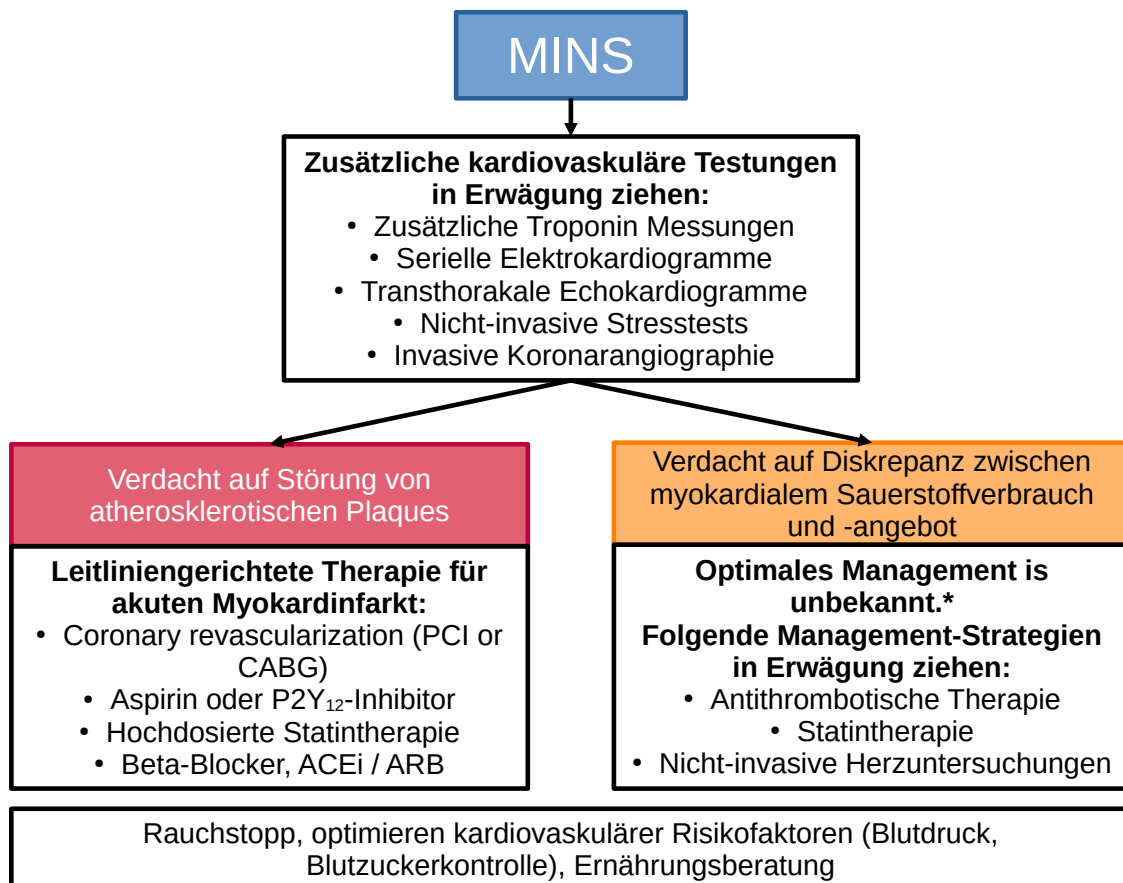
Außerdem wird vermutet, dass eine Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs bei gleichzeitig limitierter diastolischer Koronardurchblutung, sowie möglicherweise auch Tachykardie, einen Einfluss auf die Entstehung von MI hat [74]. Eine sekundäre Analyse der VISION-Studie konnte eine solche Assoziation zwischen intraoperativer Tachykardie, vor allem bei Herzfrequenzen über 100 Schläge pro Minute und MINS feststellen [75]. Durch eine weitere Studie konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden [74]. [54]

### 1.3.7.2 Postoperatives Management

Es gibt nur wenige prospektive Studien, die sich mit Behandlungsstrategien von MINS beschäftigen. Obwohl MINS in den meisten Fällen im Zusammenhang mit atheroskle-

rotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht, sollte sich die Behandlung an der vermuteten Ursache der MI orientieren. [54]

Abbildung 1.4: Therapieoptionen der Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS), adaptiert nach [54]



Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitor (ACEi); Angiotensin 1 Rezeptor-Blocker (ARB); Koronararterien-Bypass (CABG, Coronary Artery Bypass Graft); Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS); Perkutane Koronarintervention (PCI, Percutaneous Coronary Intervention); Randomisierte kontrollierte Studie (RCT, Randomized Controlled Trial)

\*Empfehlung durch nur einen RCT zur Dabigatran-Therapie von Patient\*innen mit MINS.

Ein möglicher Algorithmus für die postoperative Behandlung von MINS ist in Abbildung 1.4 dargestellt. Vor allem wenn die Ursache der MINS unbekannt ist, oder eine nicht-ischämische Ursache vermutet wird, können zusätzliche kardiovaskuläre Untersuchungen durchgeführt werden. [54]

Laut der AHA-Leitlinie zum perioperativen kardiovaskulären Management bei nicht-kardialen Operationen könnte bei Patient\*innen mit MINS eine antithrombotische Therapie in Erwägung gezogen werden, um thromboembolische Ereignisse zu reduzieren.

Ebenso kann insbesondere bei Patient\*innen ohne vorbekanntes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko eine ambulante Nachbehandlung zur Minimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren von Nutzen sein. [65]

Die ESC schreibt konkret, dass für Patient\*innen mit MINS, die ein niedriges Blutungsrisiko haben, eine Therapie mit Dabigatran 110 mg per os (p.o.), 2 Mal täglich ab zirka einer Woche nach einer nicht-kardialen Operation in Erwägung gezogen werden kann. [64]

Die Canadian Society of Cardiology (CSC) spricht in ihrer Leitlinie zum perioperativen kardialen Risikoassessment und Management für Patient\*innen mit MINS oder Myokardinfarkt nach nicht-kardialer Operation eine starke Empfehlung für die Langzeitgabe von Aspirin und Statinen aus. Weil in diesem Zusammenhang keine randomisierten Studien vorliegen, stützt sich die CSC dabei rein auf Observationsstudien. [76]

Wird als Grund für die MINS die Läsion eines artherosklerotischen Plaques vermutet, könnte eine leitliniengerechte Therapie für einen Myokardinfarkt auch zur Therapie der MINS eingesetzt werden. Eine Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren, ein Rauchstopp sowie Ernährungscoaching können ebenfalls empfohlen werden, auch wenn hierfür keine direkte Evidenz für Patient\*innen mit MINS vorliegt. [54]

## 1.4 Überleitung zur Forschungsfrage

MINS tritt je nach Studie bei 5,6 - 20% aller Patient\*innen nach nichtkardialen Operationen auf und führt unter anderem zu erhöhten 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalitäten [55, 57–60]. Trotz mehrerer durchgeführter RCTs ist derzeit keine effektive Methode zur Prävention von perioperativen Myokardinfarkten bekannt. Auch sind noch keine Ergebnisse von RCTs veröffentlicht, die MINS im primären Endpunkt inkludieren. [54]

IOH als Risikofaktor für MINS zu verhindern, könnte ein wichtiger Ansatz zur Prävention von MINS sein. Dennoch wurde bisher nicht untersucht, ob präoperative Flüssigkeitsgabe einen Einfluss auf MINS hat. Daraus ergibt sich die Frage, ob präoperative Flüssigkeitsgabe die Inzidenz von MINS verringern kann.

## 2. Material und Methoden

Diese Arbeit ist eine explorative Subanalyse der prospektiven Studie "Der Effekt präoperativer Flüssigkeitsgabe auf den Blutdruck bei Narkoseeinleitung (Effect of Preoperative Intravenous Crystalloids on Post-Induction Blood Pressure)" (ClinicalTrials.gov identifier NCT05079269).

### 2.1 Hauptstudie

#### 2.1.1 Studiendesign

Die Hauptstudie ist eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie, die den Effekt präoperativer Flüssigkeitsgabe auf das Auftreten von IOH, definiert als zeitgewichteter Mittelwert des MAP unter 65 mmHg, bis 20 Minuten nach Narkoseeinleitung oder bis zum ersten chirurgischen Schnitt untersucht, je nachdem was früher eintritt, verglichen mit dem Standardvorgehen.

#### 2.1.2 Studienpopulation

##### 2.1.2.1 Einschlusskriterien

1. Mindestens 45 Jahre alt
2. Geplante große nicht-kardiale Operation
3. Operation in Allgemeinanästhesie
4. ASA-Score  $\geq 2$

5. Zusätzlich mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden:
- (a) Alter  $\geq 65$  Jahre
  - (b) Periphere Arterienchirurgie in der Krankengeschichte
  - (c) KHK in der Krankengeschichte
  - (d) Schlaganfall / TIA in der Krankengeschichte
  - (e) Serum-Kreatinin  $>175 \mu\text{mol/L}$  ( $>2 \text{ mg/dL}$ )
  - (f) Medikamentös therapierter Diabetes
  - (g) Aktiver Raucher oder 15 Pack Years in der Krankengeschichte
  - (h) Präoperatives hsTnT  $>14 \text{ ng/L}$  oder Troponin-I-Äquivalent, definiert als  $\geq 15 \text{ ng/L}$  (Abbott-Assay),  $19 \text{ ng/L}$  (Siemens-Assay, [Borges, unpubliziert]) oder 25% der 99% - Perzentile für andere Assays.
  - (i) BNP  $\geq 80 \text{ ng/L}$  oder N-Terminales Prohormon des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP)  $\geq 200 \text{ ng/L}$
  - (j) VHFA in der Krankengeschichte
  - (k) Dauerhafte Einnahme mindestens eines antihypertensiven Medikaments

### 2.1.2.2 Ausschlusskriterien

1. Geplante Operation an den Karotiden
2. Geplante intrakranielle Operation
3. Geplante Operation eines Phäochromozytoms
4. Benötigen präoperativ intravenöse vasoaktive Substanzen
5. Aktive dekompensierte kongestive Herzinsuffizienz (dokumentierte Ejektionsfraktion (EF)  $<30\%$ )
6. Chronische Nierenkrankheit (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate))  $<30 \text{ mL/min}$ )
7. Organtransplantation in der Krankengeschichte
8. Rektaler chirurgischer Eingriff
9. Patient\*innen die eine präoperative Darmvorbereitung erhalten
10. Schweres Lungenödem

### 2.1.2.3 Intervention

Die Patient\*innen wurden randomisiert und entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

In der Interventionsgruppe wurde den Patient\*innen eine balancierte kristalloide Lösung 60 (+/-15) Minuten vor Einleitung der Allgemeinanästhesie verabreicht. Patient\*innen mit einem Körpergewicht  $\leq 90$  kg erhielten 500 mL und Patient\*innen mit einem Körpergewicht  $> 90$  kg erhielten 1000 mL der balancierten kristalloiden Lösung.

Patient\*innen in der Kontrollgruppe wurden balancierte kristalloide Lösungen entsprechend dem aktuellen klinischen Behandlungsstandard verabreicht. Dieser Standard beinhaltet die präoperative Gabe von Kristalloiden nach Ermessen des/der behandelnden Arztes/Ärztin ohne klare Vorgabe der Menge oder Zeit.

### 2.1.2.4 Setting und Methoden der Patient\*innenselektion

Die Studie wurde am LKH Universitäts-Klinikum Graz sowie an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt.

Am Studienstandort Graz wurden die geplanten Operationen täglich durch Studienpersonal über das Krankenhausinformationssystem (KIS) "openMEDOCS" gescreent. Alle geeigneten Patient\*innen wurden von Studienärzt\*innen aufgeklärt, um eine informierte Einwilligung der Patient\*innen vor der Operation einzuholen.

Im LKH Universitäts-Klinikum Graz wurden Patient\*innen im Zeitraum vom 02.11.2021 bis zum 19.06.2024 in die Studie eingeschlossen, welche vom 03.11.2021 bis zum 04.07.2024 operiert wurden. Für die Hauptstudie wurden keine Follow-Ups durchgeführt.

### 2.1.3 Ethikantrag

Der Ethikantrag (33-520 ex 20/21) wurde an der Medizinischen Universität Graz eingereicht und am 16.09.2021 ohne Einwand angenommen. Das Ethikvotum wurde für die Dauer der Studie durch jährliche Folgeabstimmungen verlängert. An der Medizinischen Universität Wien wurde ebenfalls ein Ethikantrag eingereicht.

## **2.1.4 Finanzierung**

Die Hauptstudie wurde im Gesamten aus dem Österreichischen Wissenschaftsfond (FWF, Fond zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung) finanziert [10.55776/1097-B]. Für diese Subanalyse wurde keine zusätzliche Finanzierung bezogen.

## **2.2 MINS-Subanalyse**

### **2.2.1 Studiendesign**

Bei dieser Subanalyse handelt es sich um eine Studie mit retrospektivem Kohortendesign, welche die Auswirkung von präoperativer Flüssigkeitsgabe auf die Inzidenz von MINS untersucht.

### **2.2.2 Studienpopulation**

#### **2.2.2.1 Einschlusskriterien**

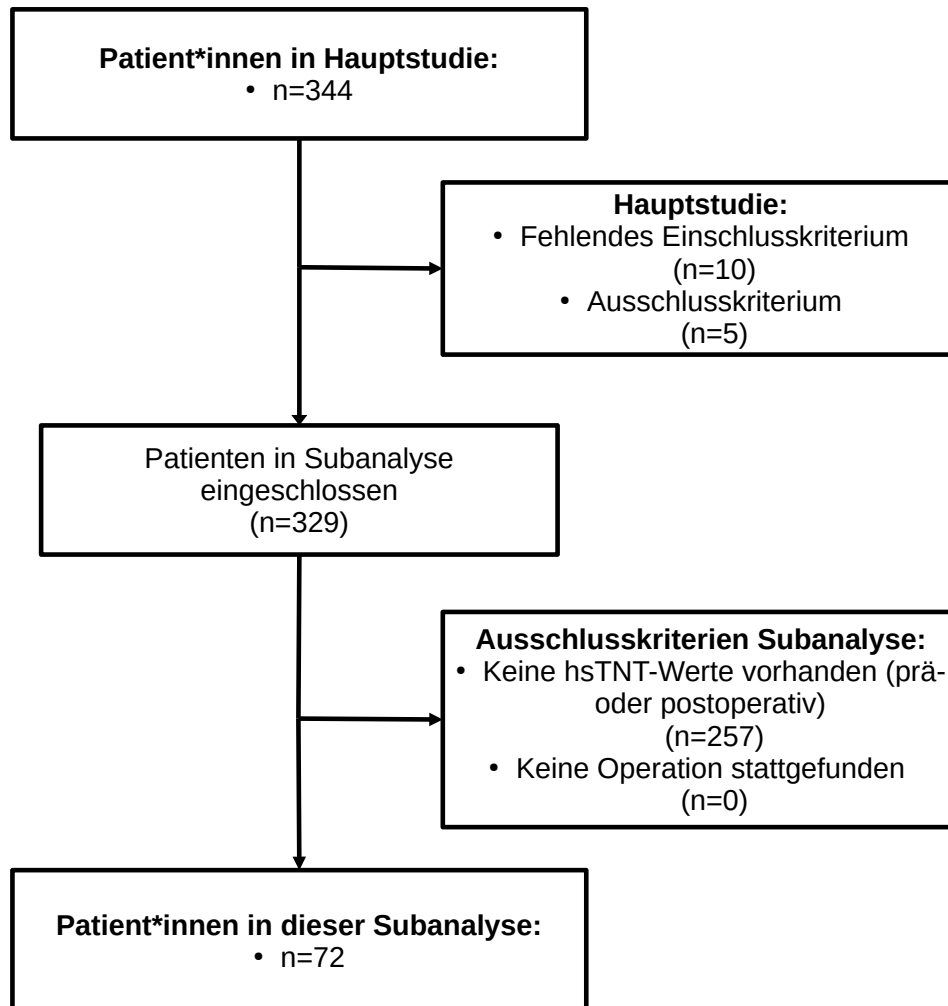
Die Einschlusskriterien dieser Subanalyse entsprechen den in Kapitel 2.1.2.1 angeführten Einschlusskriterien der Hauptstudie.

#### **2.2.2.2 Ausschlusskriterien**

Zusätzlich zu den in Kapitel 2.1.2.2 angeführten Ausschlusskriterien der Hauptstudie wurden Patient\*innen, welche die folgende Kriterien erfüllten, aus dieser Subanalyse ausgeschlossen:

1. Keine verfügbaren hsTnT-Werte bis maximal fünf Tage vor Operationsbeginn, oder keine postoperativen hsTnT-Werte bis maximal 72 Stunden nach OP-Ende vorhanden.
2. Keine Operation stattgefunden

Abbildung 2.1: Ablaufdiagramm der Patient\*innenselektion



Für diese Subanalyse wurden retrospektive Daten von Patient\*innen erhoben, welche vom 02.11.2021 bis zum 19.06.2024 am Studienstandort LKH Universitäts-Klinikum Graz in die Hauptstudie eingeschlossen wurden. Die entsprechenden Operationen fanden vom 03.11.2021 bis zum 04.07.2024 statt.

Ein Ablaufdiagramm der Patient\*innenselektion für diese Subanalyse ist in Abbildung 2.1 zu sehen.

### 2.2.3 Ethikantrag

Ein Ethikantrag für diese Subanalyse wurde an der Medizinischen Universität Graz eingereicht und von der Ethikkommission am 16.09.2022 ohne Einwand angenommen.

### 2.2.4 Datenerhebung

Für diese Subanalyse wurden zusätzlich zu Daten aus der Hauptstudie neue Patient\*innendaten benötigt. Die zusätzlich benötigten Patient\*innendaten wurden von Dezember 2024 bis Februar 2025 über das KIS "openMEDOCS" erhoben.

Folgende Patient\*innendaten wurden von der Hauptstudie übernommen:

1. Alter
2. Weibliches Geschlecht
3. Körpergröße
4. Körpergewicht
5. BMI
6. Ethnie
7. ASA-Score
8. Art der Operation
9. Behandlungsgruppe
10. Flüssigkeitsmenge während Operation erhalten

Folgende Patient\*innendaten wurden für diese Subanalyse zusätzlich retrospektiv erhoben:

1. Dauer des Krankenhausaufenthalts
2. Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen
3. Auftreten von AKI bis 48 Stunden postoperativ
4. Zeit auf einer Intensivstation verbracht

5. Blutverlust während der Operation
6. Laborwerte (prä- und postoperativ)
  - (a) Procalcitonin (PCT)
  - (b) hsTnT
  - (c) NT-proBNP
  - (d) Interleukin-6 (IL-6)

### 2.2.5 Studienziele

Das Primärziel dieser Subanalyse ist der Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe verglichen mit dem Behandlungsstandard auf die Inzidenz von MINS. Die MINS ist dafür definiert als ein hsTnT-Wert von  $\geq 20$  -  $< 65$  ng/L mit einer absoluten Veränderung von  $\geq 5$  ng/L oder jegliche Erhöhung über  $\geq 65$  ng/L oder eine absolute Veränderung von  $\geq 14$  ng/L [54].

Die Sekundärziele dieser Subanalyse umfassen den Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe verglichen mit dem Behandlungsstandard auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und die Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen, definiert als durchgeführte PCI oder CABG.

## 2.3 Hypothesen

Die Inzidenz von MINS in der Gruppe, welche präoperative Flüssigkeit erhält, ist erniedrigt, verglichen mit der Gruppe, welche nach Behandlungsstandard behandelt wird.

Die sekundären Hypothesen besagen, dass präoperative Flüssigkeitsgabe die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verkürzt, die Gesamtmortalität verringert und die Notwendigkeit für postoperative kardiale Interventionen verringert.

## 2.4 Statistische Methoden

Die Patient\*innencharakteristiken der beiden Behandlungsgruppen wurden mit deskriptiver Statistik analysiert.

Quantitative Variablen, welche normalverteilt waren, wurden mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben analysiert.

Mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben wird generell ermittelt, ob der Unterschied im Mittelwert von zwei normalverteilten, unabhängigen Stichproben statistisch signifikant ist [77].

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Analyse von quantitativen Variablen angewendet, wenn keine Normalverteilung vorlag.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test werden zwei unabhängige Verteilungen im Gesamten und nicht deren Parameter, wie der Mittelwert oder Median auf ihre Lage hin untersucht. Deshalb kann die Signifikanz im Lageunterschied von zwei Stichproben, die nicht normalverteilt sind, generell mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt werden. [77]

Qualitative Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Test ist, dass keine der beobachteten Häufigkeiten null ist und alle beobachteten Häufigkeiten über fünf liegen. Würden diese Voraussetzungen nicht erfüllt, könnte alternativ der exakte Test nach Fisher angewendet werden. [78]

Logistische Regression wurde verwendet, um den Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe sowie mehrerer möglicher Prädiktoren auf das Auftreten von MINS zu untersuchen.

Mit logistischer Regression kann grundsätzlich der Einfluss von qualitativen oder quantitativen (ohne vorausgesetzte spezielle Verteilung) Einflussgrößen auf binäre Zielvariablen untersucht werden. Das logistische Regressionsmodell ermöglicht es, für jede untersuchte Einflussgröße eine Odds Ratio (angegeben als Koeffizient) zu ermitteln. [78] Ebenfalls ermittelte p-Werte geben an, ob ein berechneter Koeffizient statistisch signifikant zum Regressionsmodell beiträgt [79].

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software "R" durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patient\*innencharakteristika

Von insgesamt 344 Patient\*innen in der Hauptstudie am Studienstandort Graz wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien 72 Patient\*innen in diese Subanalyse aufgenommen. Davon wurden 31 (43,1%) Patient\*innen mit präoperativer Flüssigkeitsgabe (=Flüssigkeitsgruppe) und 41 (56,9%) Patient\*innen nach Behandlungsstandard behandelt.

In Tabelle 3.1 sind die Ausgangscharakteristiken, unterteilt in die Flüssigkeitsgruppe und die Standardgruppe aufgelistet. Insgesamt waren 25% der Studienteilnehmer\*innen weiblich. In der Flüssigkeitsgruppe waren 8 (44,4%) und in der Standardgruppe 10 (55,6%) Personen weiblich. Die Geschlechterverteilung der Behandlungsgruppen war nicht signifikant unterschiedlich. Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer\*innen lag bei  $69 \pm 8$  Jahren. Auch dieses war zwischen den Behandlungsgruppen mit  $68,5 \pm 9$  Jahren in der Flüssigkeitsgruppe und  $69,3 \pm 7,2$  Jahren in der Standardgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Weiters gab es zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Ethnie, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), präoperativem hsTnT, ASA-Score und Art der durchgeführten Operation.

Von allen 72 Studienteilnehmer\*innen wurden 33 (45,8%) Personen mit ASA 2, 35 (48,6%) Personen mit ASA 3 und 4 (5,6%) Personen mit ASA 4 beurteilt. Alle vier Personen mit einem ASA-Score von 4 waren in der Standardgruppe.

Die durchgeführte Operation war bei 20 (27,8%) aller eingeschlossenen Personen allgemeinchirurgisch, bei 1 (1,4%) Person gefäßchirurgisch, bei 7 (9,7%) Personen orthopädisch und bei 44 (61,1%) Personen urologisch.

Die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurde für das Geschlecht, den ASA-Score und die Art der Operation mittels Chi-Quadrat-Test, für die demografischen Daten mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben und für die präoperativen hsTnT-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Tabelle 3.1: Ausgangscharakteristiken der Studienpatient\*innen

Charakteristik	Valide Daten	Flüssigkeitsgruppe N=31 (43,1%)	Behandlungsstandard N=41 (56,9%)	p-Wert
Geschlecht				0,891
Weiblich	18	8 (25,8)	10 (24,4)	
Männlich	54	23 (74,2)	31 (75,6)	
Ethnie				
Weiß	72	31	41	
Demografische Daten				
Alter (Jahre)	72	68,5 ± 9	69,3 ± 7,2	0,685
Größe (cm)	72	172,0 ± 7,5	173,0 ± 7,2	0,580
Gewicht (kg)	72	82,3 ± 13,9	83,3 ± 14,9	0,768
BMI	72	27,9 ± 4,9	27,8 ± 4,7	0,931
Präoperative Laborwerte				
hsTnT (ng/L), Median (IQA)	72	11,0 (8,0)	11,0 (11,0)	0,811
ASA-Score				0,177
ASA 2	33	14 (45,2)	19 (46,3)	
ASA 3	35	17 (54,8)	18 (43,9)	
ASA 4	4	0 (0)	4 (9,8)	
Art der Operation				0,706
Allgemeinchirurgisch	20	8 (25,8)	12 (29,3)	
Gefäßchirurgisch	1	0 (0)	1 (2,4)	
Orthopädisch	7	4 (12,9)	3 (7,3)	
Urologisch	44	19 (61,3)	25 (61)	

Daten in N (%) oder Mittelwert ± SD, wenn nicht anders angegeben.  
Anzahl (N, Number); Body Mass Index (BMI); Standardabweichung (SD, Standard Deviation);  
hochsensitives Troponin T (hsTnT); Interquartilsabstand (IQA); American Society of  
Anesthesiologists (ASA)

## 3.2 Ergebnisdaten

Die Ergebnisse des primären Endpunkts sowie der sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3.2 angeführt.

Tabelle 3.2: Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte

Charakteristik	Valide Daten	Flüssigkeitsgruppe N=31 (43,1%)	Behandlungsstandard N=41 (56,9%)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
MINS, N (%)	25	11 (35,5%)	14 (34,2%)	0,906
Sekundäre Endpunkte				
Krankenhausaufenthaltsdauer	72	6 (6)	6 (4)	0,275
Gesamtmortalität nach 30 Tagen, N (%)	72	0	0	
Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen, N (%)	72	0	0	

Daten in Median (IQA), wenn nicht anders angegeben.  
Anzahl (N, Number); Interquartilsabstand (IQA)

Insgesamt trat eine MINS bei 25 (34,7%) der Patient\*innen auf. Von den 31 Personen in der Flüssigkeitsgruppe trat bei 11 (35,5%) eine MINS auf. In der Standardgruppe trat bei 14 (34,2%) von 41 Personen eine MINS auf. Die Inzidenz von MINS aufgeteilt nach Behandlungsgruppe ist auch in Abbildung 3.1 dargestellt.

Um den Zusammenhang zwischen präoperativer Flüssigkeitsgabe und der Inzidenz von MINS zu untersuchen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz von MINS zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $X^2(72)=6,7$ ; OR 1,061; 95% CI 0,399 - 2,823;  $p=0,906$ ).

Weiters wurde der Einfluss mehrerer Prädiktoren auf die Inzidenz von MINS mit logistischer Regression untersucht. Zu den untersuchten Prädiktoren zählten die Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe, sowie PCT, NT-proBNP und IL-6, jeweils bis 24 Stunden nach der Operation gemessen.

Die verwendeten Prädiktoren des Regressionsmodells sind in Tabelle 3.3 angeführt. Das logistische Regressionsmodell war insgesamt nicht statistisch signifikant ( $X^2(63)=7,9$ ;  $p=0,096$ ; McFadden  $R^2=0,091$ ). Der einzige statistisch signifikante Prädiktor für das Auftreten von MINS war IL-6, gemessen bis 24 Stunden postoperativ, (Odds Ratio

Abbildung 3.1: Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)-Inzidenz

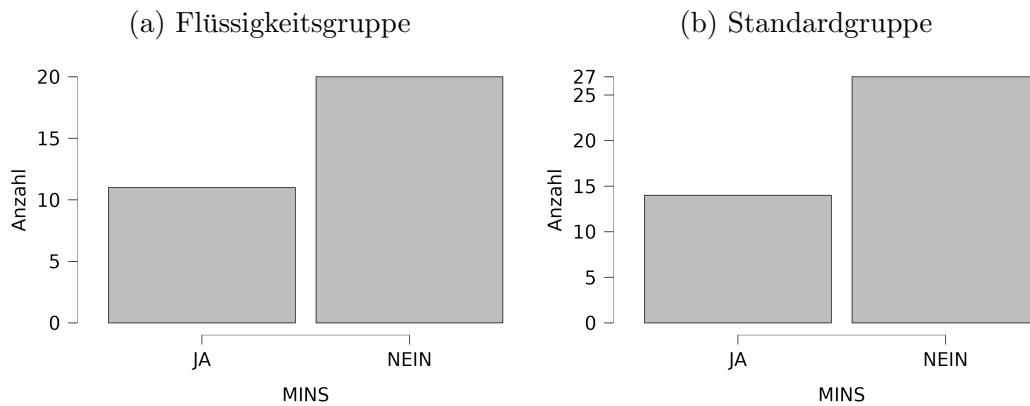


Tabelle 3.3: Mögliche Prädiktoren für Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)

	Univariable Analyse			Multivariable Analyse*		
	OR	95% CI	p-Wert	Angepasste OR	95% CI	p-Wert
Behandlungsgruppe (Flüssigkeit)	1,061	0,399-2,823	0,906	1,045	0,347-3,147	0,938
Laborwerte bis 24 h postoperativ:						
PCT				0,965	0,837-1,113	0,626
NT-proBNP				1,000	0,998-1,001	0,699
IL-6				1,009	1,001-1,017	0,029

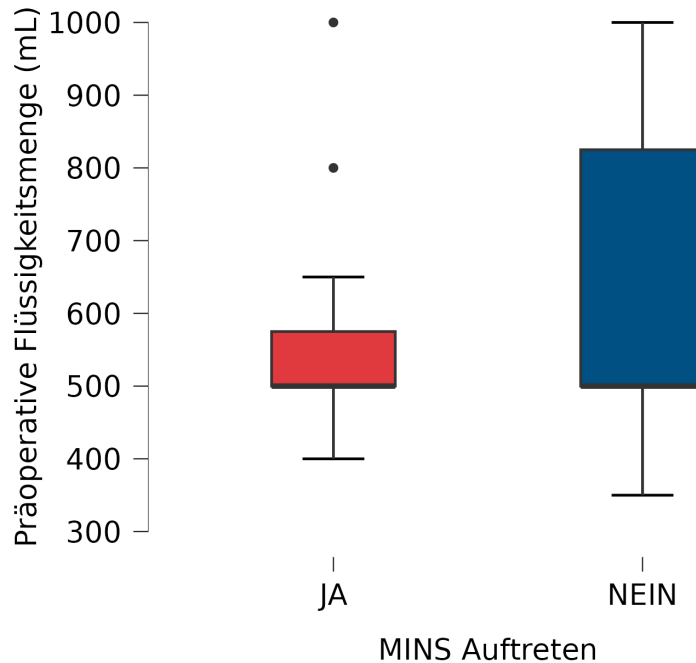
Odds Ratio (OR); Konfidenzintervall (CI); Procalcitonin (PCT); N-Terminales Prohormon des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP); Interleukin-6 (IL-6)

\*Mittels logistischem Regressionsmodell

(OR)1,009; 95% Konfidenzintervall (CI) 1,001 - 1,017;  $p=0,029$ ). Bei einer Erhöhung des IL-6 um einen ng/L erhöht sich die Chance, dass eine MINS auftritt also um 0,9%. Weder die präoperative Flüssigkeitsgabe (OR 1,045; 95% CI 0,347 - 3,147;  $p=0,938$ ), noch PCT (OR 0,965; 95% CI 0,837 - 1,113;  $p=0,626$ ), oder NT-proBNP (OR 1,000; 95% CI 1,001 - 1,017;  $p=0,029$ ) trugen statistisch signifikant zum Regressionsmodell bei.

Weiters ist in Abbildung 3.2 die präoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge dargestellt, unterteilt nach dem Auftreten von MINS. Sowohl bei Patient\*innen mit Auftreten von MINS und bei jenen ohne Auftreten von MINS liegt die präoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge im Median bei 500 mL. Es zeigt sich jedoch bei Patient\*innen ohne Auftreten von MINS (Interquartilsabstand (IQA) 500 - 825 mL) eine stärkere

Abbildung 3.2: Präoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge unterteilt nach Auftreten von Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MINS)



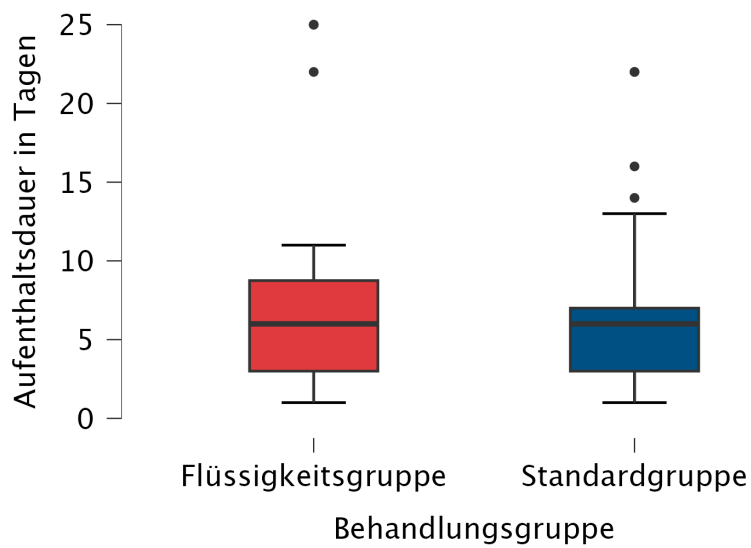
Streuung der präoperativ verabreichten Flüssigkeitsmenge als bei Patient\*innen mit aufgetretener MINS (IQA 500 - 575 mL).

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war im Median (IQA) für die Flüssigkeitsgruppe 6 (3 - 9) Tage und für die Standardgruppe ebenfalls 6 (3 - 7) Tage. Wie in Abbildung 3.3 zu sehen ist, sind die Werte für beide Behandlungsgruppen relativ ähnlich verteilt, in der Flüssigkeitsgruppe ist mit 80 Tagen Aufenthaltsdauer jedoch ein Ausreißer vorhanden.

Zur Prüfung auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer und den Behandlungsgruppen (Flüssigkeitsgruppe/Standardgruppe) wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Behandlungsgruppe, in der sich die Patient\*innen befanden ( $p=0,275$ ).

Bis 30 Tage nach der Operation ist keine Person verstorben und es waren bei keiner Person kardiale Interventionen notwendig. Deshalb können über die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und die Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen keine Aussagen gemacht werden.

Abbildung 3.3: Krankenhausaufenthaltsdauer unterteilt nach Behandlungsgruppe



Zur besseren Übersicht wurde ein Extremwert (Flüssigkeitsgruppe, Krankenhausaufenthaltsdauer 80 Tage) in dieser Abbildung nicht dargestellt.

## 4. Diskussion

### 4.1 Antworten auf die Forschungsfragen und vergleichende Erläuterungen

In dieser Subanalyse konnte kein statistisch signifikanter Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe auf die Inzidenz von MINS nachgewiesen werden. Weder die univariable, noch die multivariable Analyse konnten einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Die Hypothese, dass die Inzidenz von MINS in der Gruppe, welche präoperative Flüssigkeit erhielt niedriger ist, verglichen mit der Gruppe, welche nach Behandlungsstandard behandelt wurde, konnte nicht bestätigt werden.

Diese Hypothese beruht auf der Annahme, dass die präoperative Flüssigkeitsgabe auch zu einer verringerten Zeit der IOH nach Narkoseeinleitung führt. Bleibt ein Effekt auf die IOH also aus, oder ist nicht statistisch signifikant, ist zu erwarten, dass dies für die MINS-Inzidenz ähnlich sein wird. Die Zeit der IOH nach Narkoseeinleitung (als Zeit des MAP unter 65 mmHg) wurde im Zuge der Hauptstudie ermittelt und ist nicht Teil dieser Subanalyse.

Obwohl kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, zeigen die Resultate dieser Subanalyse eine leicht erhöhte MINS-Inzidenz in der Flüssigkeitsgruppe (35,5%), verglichen mit der Standardgruppe (34,2%). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass im Zuge der Hauptstudie präoperativ nicht überprüft wurde, ob Studienteilnehmer\*innen volumentolerant sind. Es ist denkbar, dass es dadurch in der Flüssigkeitsgruppe insbesondere bei Patient\*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Volumenüberlastung kam, die zum Auftreten von MINS beigetragen haben könnte.

In der multivariablen logistischen Regression konnte nur IL-6, gemessen bis 24 Stunden nach der Operation, als statistisch relevanter Prädiktor für das Auftreten von MINS

festgestellt werden. Tøllefsen et al. konnten ebenfalls zeigen, dass erhöhte IL-6-Werte, gemessen einen Tag nach aufgetretenem Myokardinfarkt, assoziiert sind mit der finalen Größe des Myokardinfarkts 4 Monate nach dem Ereignis [80]. Auch in einer von Yang et al. durchgeführten Meta-Analyse, waren die Plasmalevel von IL-6 bei Patient\*innen mit MACE signifikant höher als bei Patient\*innen ohne MACE [81].

Die insgesamt ermittelte MINS-Inzidenz dieser Subanalyse liegt mit 34,7% deutlich über den Ergebnissen von anderen Studien. In anderen Studien lag die Inzidenz zwischen 5,6% und 20% [54, 55, 57–60].

Für die hohe MINS-Inzidenz in dieser Subanalyse sind mehrere Ursachen möglich.

Männliches Geschlecht und hohes Alter wurden als unabhängige Risikofaktoren für MINS festgestellt [54]. Das hohe Durchschnittsalter der Studienteilnehmer\*innen und der große Anteil an Männern könnten so zur erhöhten MINS-Inzidenz in dieser Analyse beigetragen haben.

Weiters nahm ein Großteil der Patient\*innen in dieser Subanalyse ebenfalls an einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie teil, die unter anderem am LKH Universitäts-Klinikum Graz durchgeführt wurde. Im Zuge dessen wurden bei diesen Patient\*innen die prä- und postoperativen hsTnT-Werte systematisch ermittelt. Wie Smilowitz et al. in einer Systematic Review zeigen konnten, steigt die Inzidenz von MINS von 9,9% auf 19,6%, wenn kardialen Biomarker systematisch erhoben werden [58]. Auch dieser Umstand könnte also zur hohen MINS-Inzidenz dieser Analyse beigetragen haben.

Möglicherweise kam es auch durch die rein biomarkerbasierte Definition von MINS in dieser Subanalyse zu einer Überschätzung der tatsächlichen MINS-Inzidenz. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Subanalyse konnten keine aussagekräftigen Daten zur Ätiologie (ischämisch/nicht-ischämisch) der postoperativ erhöhten hsTnT-Werte erhoben werden. Dadurch konnten nicht-ischämische Ursachen für MINS nicht explizit ausgeschlossen werden. Außerdem wurden vielleicht auch bereits vorbestehende Myokardschäden mit präoperativ erhöhten hsTnT-Werten fälschlicherweise als MINS eingestuft.

In dieser Subanalyse konnte auch kein statistisch signifikanter Einfluss von präoperativer Flüssigkeitsgabe auf die Krankenhausaufenthaltsdauer nachgewiesen werden.

Verglichen mit anderen Studien fällt auch die fehlende Mortalität in dieser Subanalyse auf. Zum Beispiel konnten Puelacher et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie eine 30-Tages-Mortalität von 6,1% für Patient\*innen mit MINS und 1,6% für Patient\*innen ohne MINS feststellen [57]. Auch Smilowitz et al. konnten in einer Metaanalyse eine 30-Tages-Mortalität von 8,5% für Patient\*innen mit MINS und 1,2% für Patient\*innen ohne MINS feststellen [58].

Das Ausbleiben von kardialen Interventionen bei den Patient\*innen dieser Subanalyse scheint verglichen mit anderen Studien nicht ungewöhnlich zu sein. In einer Beobachtungsstudie von Hua et al., welche Patient\*innen nach thoraxchirurgischen Eingriffen untersuchte, wurde von insgesamt 511 Patient\*innen bei 80 (16%) eine MINS diagnostiziert und nur bei einer Person war eine diagnostische Koronarangiografie mit anschließender PCI notwendig [82].

## 4.2 Limitationen

Neben den bereits genannten Überlegungen zu den Ergebnissen dieser Subanalyse bestehen weiters auch methodische Limitationen.

Diese Subanalyse ist hauptsächlich durch das verwendete Studiendesign limitiert. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten. Dadurch konnten unter anderem keine Überlegungen zur notwendigen Gruppengröße angestellt werden, um die erforderliche Power für die durchgeführten Analysen zu erreichen. Die Anzahl der Studienteilnehmer\*innen war nicht beeinflussbar und die Power der durchgeführten Analysen somit beschränkt. Dadurch konnte ein tatsächlich vorhandener Effekt möglicherweise nicht nachgewiesen werden. Vor allem aufgrund dieser Limitationen können deshalb grundsätzlich keine Aussagen bezüglich Kausalität getroffen werden, sondern nur Assoziationen und Korrelationen von Variablen beschrieben werden.

Es besteht für keine der erhobenen Ausgangscharakteristiken ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dies ist zurückzuführen auf die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer\*innen zu einer Behandlungsgruppe im Zuge der Hauptstudie. Um die Behandlungsgruppen auf Unterschiede bezüglich ihrer Vorerkrankungen und ihres Risikos im Zusammenhang mit Operationen zu beurteilen, wurde in dieser Subanalyse der ASA-Score verwendet. Für das Auftreten von MINS sind jedoch insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren relevant [54]. Diesbezüglich

wurde allerdings keine explizite Analyse auf Unterschiede in den Behandlungsgruppen durchgeführt.

Weiters ist diese Subanalyse dadurch limitiert, dass die Studienteilnehmer\*innen hauptsächlich Männer gleichen ethnischen Hintergrunds waren, bei denen urologische Operationen durchgeführt wurden. Außerdem wurden nur Patient\*innen vom Studienstandort LKH Universitäts-Klinikum Graz eingeschlossen.

Die tatsächlich verabreichte präoperative Flüssigkeitsmenge war für einige Patient\*innen geringer als vorgesehen. Dadurch könnten die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst worden sein.

Aufgrund der zu kleinen Studienpopulation konnten auch keine Aussagen über die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und die Notwendigkeit postoperativer kardialer Interventionen getroffen werden.

### 4.3 Generalisierbarkeit

Im Zuge dieser Subanalyse konnte in der vorliegenden Studienpopulation keine Verminderung der MINS-Inzidenz durch präoperative Flüssigkeitsgabe festgestellt werden.

Für einen überwiegenden Teil der Patient\*innen in dieser Subanalyse wurden die hsTnT-Werte im Zuge einer separaten prospektiven Studie systematisch erhoben. Bei einigen Studienteilnehmer\*innen dieser Subanalyse wurden die prä- und postoperativen hsTnT-Werte allerdings aufgrund der klinischen Einschätzung von Anästhesist\*innen gemessen. Es ist anzunehmen, dass die Messung der hsTnT-Werte bei diesen Patient\*innen auch deshalb durchgeführt wurde, weil grundsätzlich ein höheres kardiovaskuläres Risiko vorliegt. Verglichen mit den Studienteilnehmer\*innen der Hauptstudie ist bei den Studienteilnehmer\*innen dieser Subanalyse dadurch insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu erwarten.

Aufgrund dieser und den weiteren bereits beschriebenen Limitationen dieser Arbeit ist wahrscheinlich kein Rückschluss auf die Gesamtpopulation der Hauptstudie oder eine Population ohne ähnliche Risikofaktoren möglich.

## 4.4 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

MINS geht einher mit erhöhter 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität. Derzeit sind keine präventiven Maßnahmen bekannt um die Inzidenz von MINS zu senken und nur wenige RCTs mit MINS als primären Endpunkt sind bereits abgeschlossen [83, 84].

Obwohl in dieser Studie kein Effekt von präoperativer intravenöser Flüssigkeitsgabe auf die Inzidenz von MINS nachgewiesen werden konnte, bleibt das Minimieren von IOH weiterhin ein vielversprechender Ansatz, um das Auftreten von MINS zu verhindern. Welche Maßnahmen tatsächlich am sinnvollsten sind um die MINS-Inzidenz zu senken, muss erst durch zukünftige Studien gezeigt werden. Um die Auswirkungen von präoperativer Flüssigkeitsgabe auf MINS sicher bestimmen zu können, wären prospektive Studien mit größerer Studienpopulation notwendig.

# Literaturverzeichnis

- [1] Boron W. F. and Boulpaep E. L. *Medical Physiology*. Elsevier, 3. edition, 2017. ISBN 978-1-4557-4377-3. doi: 10.1016/B978-1-4557-4377-3.00064-1.
- [2] Pape H.-C., Kurtz A., Silbernagl S., and Klinke R., editors. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 9. edition, 2019. ISBN 978-3-13-242391-6. doi: 10.1055/b-006-163285.
- [3] Herring N. and Paterson D. J. *Levick's Introduction to Cardiovascular Physiology, Sixth Edition*. CRC Press, 6. edition, 2018. ISBN 978-0-8153-6361-3. doi: 10.1201/9781351107754.
- [4] Behrends J. C., Bischofberger J., Deutzmann R., Ehmke H., Frings S., Grissmer S., et al. *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. edition, 2017. ISBN 978-3-13-138413-3. doi: 10.1055/b-004-132217. URL <https://eref.thieme.de/10.1055/b-004-132217>.
- [5] Chambers D., Huang C., and Matthews G. *Basic Physiology for Anaesthetists*. Cambridge University Press, 2 edition, July 2019. ISBN 978-1-108-56501-1 978-1-108-46399-7. doi: 10.1017/9781108565011. URL <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108565011/type/book>.
- [6] Nichols W. W., O'Rourke M., Vlachopoulos C., and Edelman E. R. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. CRC Press, Boca Raton, 7 edition, August 2022. ISBN 978-1-351-25376-5. doi: 10.1201/9781351253765. URL <https://www.taylorfrancis.com/books/9781351253765>.
- [7] Hall J. E. and Hall M. E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, 14. edition, June 2020. ISBN 978-0-323-59712-8. URL <http://evolve.elsevier.com/Hall/physiology/>.

- [8] Jacob R., Dierberger B., and Kissling G. Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions. *European Heart Journal*, 13(suppl E):7–14, November 1992. ISSN 0195-668X, 1522-9645. doi: 10.1093/eurheartj/13.suppl\_E.7. URL [https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/13.suppl\\_E.7](https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/13.suppl_E.7).
- [9] Michael Peters A. The precise physiological definition of tissue perfusion and clearance measured from imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(7):1139–1141, July 2018. ISSN 1619-7070, 1619-7089. doi: 10.1007/s00259-018-3982-7. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00259-018-3982-7>.
- [10] Putowski Z., Bakker J., Kattan E., Hernández G., Ait-Oufella H., Szczeklik W., et al. Tissue perfusion as the ultimate target of hemodynamic interventions in the perioperative period. *Journal of Clinical Anesthesia*, 107:112009, November 2025. ISSN 09528180. doi: 10.1016/j.jclinane.2025.112009. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952818025002703>.
- [11] Richard E Klabunde . *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2. edition, 2012. ISBN 978-1-4511-1384-6.
- [12] Kato R. and Pinsky M. R. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Annals of Intensive Care*, 5(1):41, December 2015. ISSN 2110-5820. doi: 10.1186/s13613-015-0085-5. URL <http://www.annalsofintensivecare.com/content/5/1/41>.
- [13] Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., Levy M. M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3):304–377, March 2017. ISSN 0342-4642, 1432-1238. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- [14] Awad H., Alcodray G., Raza A., Boulos R., Essandoh M., Bhandary S., et al. Intraoperative Hypotension–Physiologic Basis and Future Directions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 36(7):2154–2163, July 2022. ISSN 10530770. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.057. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077021004705>.

- [15] Gropper M. A., Eriksson L. I., Fleisher L. A., Cohen N. H., Leslie K., and Johnson-Akeju O., editors. *Miller's Anesthesia*. Elsevier, 9. edition, 2020. ISBN 978-0-323-59604-6.
- [16] Gordan R., Gwathmey J. K., and Xie L.-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World Journal of Cardiology*, 7(4):204, 2015. ISSN 1949-8462. doi: 10.4330/wjc.v7.i4.204. URL <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v7/i4/204.htm>.
- [17] Hakumäki M. O. K. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiologica Scandinavica*, 130(2):177–185, June 1987. ISSN 0001-6772, 1365-201X. doi: 10.1111/j.1748-1716.1987.tb08126.x. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-1716.1987.tb08126.x>.
- [18] Belfiore A. and LeRoith D., editors. *Principles of Endocrinology and Hormone Action*. Endocrinology. Springer International Publishing, Cham, 2018. ISBN 978-3-319-44674-5 978-3-319-44675-2. doi: 10.1007/978-3-319-44675-2. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44675-2>.
- [19] Henderson K. K. and Byron K. L. Vasopressin-induced vasoconstriction: two concentration-dependent signaling pathways. *Journal of Applied Physiology*, 102(4):1402–1409, April 2007. ISSN 8750-7587, 1522-1601. doi: 10.1152/jappphysiol.00825.2006. URL <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00825.2006>.
- [20] Duncker D. J., Koller A., Merkus D., and Canty J. M. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 57(5):409–422, 2015. ISSN 0033-0620. doi: 10.1016/j.pcad.2014.12.002. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856234/>.
- [21] National Heart Lung and Blood Institute . Low Blood Pressure - Low Blood Pressure | NHLBI, NIH, March 2022. URL <https://www.nhlbi.nih.gov/health/low-blood-pressure>.
- [22] American Heart Association . Low Blood Pressure - When Blood Pressure Is Too Low, May 2024. URL <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure/low-blood-pressure-when-blood-pressure-is-too-low>.

- [23] Ferri F. F. *Ferri's Clinical Advisor 2021 E-Book: 5 Books in 1*. Elsevier Health Sciences, June 2020. ISBN 978-0-323-71334-4. Google-Books-ID: FubqDwAAQ-BAJ.
- [24] Wesselink E., Kappen T., Torn H., Slooter A., and Van Klei W. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 121(4):706–721, October 2018. ISSN 00070912. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.036. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091218303763>.
- [25] Kouz K., Hoppe P., Briesenick L., and Saugel B. Intraoperative hypotension: Pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic approaches. *Indian Journal of Anaesthesia*, 64(2):90, 2020. ISSN 0019-5049. doi: 10.4103/ija.IJA\_939\_19. URL [https://journals.lww.com/ijaweb/Fulltext/2020/64020/Intraoperative\\_hypotension\\_Pathophysiology.2.aspx](https://journals.lww.com/ijaweb/Fulltext/2020/64020/Intraoperative_hypotension_Pathophysiology.2.aspx).
- [26] Bijker J. B., Klei W. A. v., Kappen T. H., Wolfswinkel L. v., Moons K. G. M., and Kalkman C. J. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. *Anesthesiology*, 107(2):213–20, 2007. doi: 10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e. URL [https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2007/08000/incidence\\_of\\_intraoperative\\_hypotension\\_as\\_a.6.aspx](https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2007/08000/incidence_of_intraoperative_hypotension_as_a.6.aspx).
- [27] Südfeld S., Brechnitz S., Wagner J., Reese P., Pinnschmidt H., Reuter D., et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 119(1):57–64, July 2017. ISSN 00070912. doi: 10.1093/bja/aex127. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121733739X>.
- [28] Maheshwari K., Turan A., Mao G., Yang D., Niazi A. K., Agarwal D., et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia*, 73(10):1223–1228, 2018. ISSN 1365-2044. doi: 10.1111/anae.14416. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14416>. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/anae.14416>.
- [29] Reich D. L., Hossain S., Krol M., Baez B., Patel P., Bernstein A., et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 101

- (3):622–628, September 2005. ISSN 0003-2999. doi: 10.1213/01.ANE.0000175214.38450.91.
- [30] Vincent J.-L., editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2018*. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Springer International Publishing, Cham, 2018. ISBN 978-3-319-73669-3 978-3-319-73670-9. doi: 10.1007/978-3-319-73670-9. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-73670-9>.
- [31] Singh A. and Antognini J. Perioperative hypotension and myocardial ischemia: Diagnostic and therapeutic approaches. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 14(2): 127, 2011. ISSN 0971-9784. doi: 10.4103/0971-9784.81569. URL <https://journals.lww.com/10.4103/0971-9784.81569>.
- [32] Guarracino F. and Bertini P. Perioperative hypotension: causes and remedies. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 2(1):17, April 2022. ISSN 2731-3786. doi: 10.1186/s44158-022-00045-8. URL <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00045-8>.
- [33] Saugel B., Reuter D. A., and Reese P. C. Intraoperative Mean Arterial Pressure Targets: Can Databases Give Us a Universally Valid “Magic Number” or Does Physiology Still Apply for the Individual Patient? *Anesthesiology*, 127(4):725–726, October 2017. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000001810. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/127/4/725/19814/Intraoperative-Mean-Arterial-Pressure-Targets-Can>.
- [34] Saugel B. and et al. . S1-Leitlinie, Intraoperative klinische Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nichtkardiochirurgischen Patient:innen. Guideline, Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), September 2023. URL <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-049>.
- [35] American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration . Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacolo-

- gic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology*, 126(3): 376–393, March 2017. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/ALN.0000000000001452.
- [36] Smith I., Kranke P., Murat I., Smith A., O’Sullivan G., Søreide E., et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, 28(8):556–569, August 2011. ISSN 1365-2346. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283495ba1.
- [37] Miller T. E. and Myles P. S. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*, 130(5):825–832, May 2019. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000002603. URL <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002603>.
- [38] Fatahi M., Mohammadi A., and Foroughian M. Volume status and volume responsiveness assessment: A literature review of systematic reviews. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 61:101546, April 2025. ISSN 22108440. doi: 10.1016/j.tacc.2025.101546. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210844025000309>.
- [39] London M. J. Intraoperative use of vasoactive agents - UpToDate, June 2023. URL [https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws0d8f.han.medunigraz.at/contents/intraoperative-use-of-vasoactive-agents?sectionName=VASOPRESSOR%20AND%20POSITIVE%20INOTROPIC%20AGENTS&search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&topicRef=94532&anchor=H1663509081&source=see\\_link#references](https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws0d8f.han.medunigraz.at/contents/intraoperative-use-of-vasoactive-agents?sectionName=VASOPRESSOR%20AND%20POSITIVE%20INOTROPIC%20AGENTS&search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&topicRef=94532&anchor=H1663509081&source=see_link#references).
- [40] London M. J. Hemodynamic management during anesthesia in adults - UpToDate, June 2024. URL [https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws0d8f.han.medunigraz.at/contents/hemodynamic-management-during-anesthesia-in-adults?search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#references](https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws0d8f.han.medunigraz.at/contents/hemodynamic-management-during-anesthesia-in-adults?search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#references).
- [41] Joshi G. P. Intraoperative fluid management - UpToDate, February 2024. URL [https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws128c.han.medunigraz.at/contents/intraoperative-fluid-management?search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&topicRef=94532&source=see\\_link#H1058523279](https://www-1uptodate-1com-1fzjl90ws128c.han.medunigraz.at/contents/intraoperative-fluid-management?search=Hemodynamic%20management%20during%20anesthesia%20in%20adults&topicRef=94532&source=see_link#H1058523279).

- [42] Hatib F., Jian Z., Buddi S., Lee C., Settels J., Sibert K., et al. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*, 129(4):663–674, October 2018. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000002300. URL <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002300>.
- [43] Wijnberge M., Geerts B. F., Hol L., Lemmers N., Mulder M. P., Berge P., et al. Effect of a Machine Learning–Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(11):1052–1060, March 2020. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2020.0592. URL <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0592>.
- [44] Walsh M., Devereaux P. J., Garg A. X., Kurz A., Turan A., Rodseth R. N., et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 119(3):507–515, September 2013. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/119/3/507/11632/Relationship-between-Intraoperative-Mean-Arterial>.
- [45] Sun L. Y., Wijeyesundera D. N., Tait G. A., and Beattie W. S. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(3):515–523, September 2015. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000000765. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/123/3/515/14071/Association-of-Intraoperative-Hypotension-with>.
- [46] Hallqvist L., Granath F., Huldt E., and Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, 35(4):273–279, April 2018. ISSN 0265-0215. doi: 10.1097/EJA.0000000000000735. URL <https://journals.lww.com/00003643-201804000-00005>.
- [47] Salmasi V., Maheshwari K., Yang D., Mascha E. J., Singh A., Sessler D. I., et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 126(1):47–65, January 2017. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.

0000000000001432. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/126/1/47/652/Relationship-between-Intraoperative-Hypotension>.
- [48] Monk T. G., Saini V., Weldon B. C., and Sigl J. C. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery:. *Anesthesia & Analgesia*, 100(1): 4–10, January 2005. ISSN 0003-2999. doi: 10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E. URL <http://journals.lww.com/00000539-200501000-00002>.
- [49] Ke J., George R., and Beattie W. Making sense of the impact of intraoperative hypotension: from populations to the individual patient. *British Journal of Anaesthesia*, 121(4):689–691, October 2018. ISSN 00070912. doi: 10.1016/j.bja.2018.07.003. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091218305713>.
- [50] Sessler D. I., Meyhoff C. S., Zimmerman N. M., Mao G., Leslie K., Vásquez S. M., et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death. *Anesthesiology*, 128(2):317–327, February 2018. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000001985. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/128/2/317/17819/Period-dependent-Associations-between-Hypotension>.
- [51] Mascha E. J., Yang D., Weiss S., and Sessler D. I. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(1):79–91, July 2015. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000000686. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/123/1/79/12511/Intraoperative-Mean-Arterial-Pressure-Variability>.
- [52] Vernooij L., Van Klei W., Machina M., Pasma W., Beattie W., and Peelen L. Different methods of modelling intraoperative hypotension and their association with postoperative complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 120(5):1080–1089, May 2018. ISSN 00070912. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.033. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091218301004>.
- [53] Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 40(3):237–269, January 2019. ISSN 0195-668X, 1522-9645. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462. URL <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/3/237/5079081>.

- [54] Ruetzler K., Smilowitz N. R., Berger J. S., Devereaux P., Maron B. A., Newby L. K., et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 144(19), November 2021. ISSN 0009-7322, 1524-4539. doi: 10.1161/CIR.0000000000001024. URL <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001024>.
- [55] The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) Writing Group . Myocardial Injury after Noncardiac Surgery, A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology*, 120(3):564–578, March 2014. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000001113. URL <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/120/3/564/13695/Myocardial-Injury-after-Noncardiac-Surgery-A-Large>.
- [56] Writing Committee for the VISION Study Investigators . Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*, 317(16):1642, April 2017. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2017.4360. URL <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.4360>.
- [57] Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szargary L., Marbot S., Lampart A., et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*, 137(12):1221–1232, March 2018. ISSN 0009-7322, 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114. URL <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114>.
- [58] Smilowitz N. R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Puelacher C., et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in Review*, 27(6):267–273, November 2019. ISSN 1061-5377. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254. URL <https://journals.lww.com/10.1097/CRD.0000000000000254>.
- [59] Cohen B., Rivas E., Yang D., Mascha E. J., Ahuja S., Turan A., et al. Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery in Adults With or Without Chronic Hypertension: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, February 2022. ISSN 0003-2999. doi: 10.1213/ANE.00000000000005922. URL <https://journals.lww.com/10.1213/ANE.00000000000005922>.

- [60] Chang Y., Zhou M., Huang J., Wang Y., and Shao J. Incidence and risk factors of postoperative acute myocardial injury in noncardiac patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 18(6):e0286431, June 2023. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0286431. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0286431>.
- [61] Verbree-Willemsen L., Grobbee R. B., Van Waas J. A., Peelen L. M., Nathoe H. M., Van Klei W. A., et al. Causes and prevention of postoperative myocardial injury. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(1):59–67, January 2019. ISSN 2047-4873, 2047-4881. doi: 10.1177/2047487318798925. URL <https://academic.oup.com/eurjpc/article/26/1/59/5925055>.
- [62] Smilowitz N. R., Gupta N., Guo Y., Berger J. S., and Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *European Heart Journal*, 38(31):2409–2417, August 2017. ISSN 0195-668X, 1522-9645. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313. URL <http://academic.oup.com/eurheartj/article/38/31/2409/3896243>.
- [63] Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelha F., Abbott T. E., Ackland G., Afshari A., et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *European Journal of Anaesthesiology*, 40(12):888–927, December 2023. ISSN 0265-0215, 1365-2346. doi: 10.1097/EJA.0000000000001865. URL <https://journals.lww.com/10.1097/EJA.0000000000001865>.
- [64] Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T. S., Abdelhamid M., Barbato E., et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*, 43(39):3826–3924, October 2022. ISSN 0195-668X. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270. URL <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
- [65] Thompson A., Fleischmann K. E., Smilowitz N. R., De Las Fuentes L., Mukherjee D., Aggarwal N. R., et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 150(19),

November 2024. ISSN 0009-7322, 1524-4539. doi: 10.1161/CIR.0000000000001285.  
URL <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001285>.

- [66] The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators . Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *Canadian Medical Association Journal*, 191(30):E830–E837, July 2019. ISSN 0820-3946, 1488-2329. doi: 10.1503/cmaj.190221. URL <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.190221>.
- [67] Van Waes J. A., Nathoe H. M., De Graaff J. C., Kemperman H., De Borst G. J., Peelen L. M., et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery and its Association With Short-Term Mortality. *Circulation*, 127(23):2264–2271, June 2013. ISSN 0009-7322, 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128. URL <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128>.
- [68] Strickland S. S., Quintela E. M., Wilson M. J., and Lee M. J. Long-term major adverse cardiovascular events following myocardial injury after non-cardiac surgery: meta-analysis. *BJS Open*, 7(2):zrad021, March 2023. ISSN 2474-9842. doi: 10.1093/bjsopen/zrad021. URL <https://academic.oup.com/bjsopen/article/doi/10.1093/bjsopen/zrad021/7142743>.
- [69] Gualandro D. M., Puelacher C., Lurati Buse G., Glarner N., Cardozo F. A., Vogt R., et al. Incidence and outcomes of perioperative myocardial infarction/injury diagnosed by high-sensitivity cardiac troponin I. *Clinical Research in Cardiology*, 110(9):1450–1463, September 2021. ISSN 1861-0684, 1861-0692. doi: 10.1007/s00392-021-01827-w. URL <https://link.springer.com/10.1007/s00392-021-01827-w>.
- [70] POISE Study Group . Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371:1839–47, May 2008. doi: 10.1016/S01406736(08)60601-7.
- [71] Devereaux P., Sessler D. I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Coello P., et al. Clonidine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 370(16):1504–1513, April 2014. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa1401106. URL <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401106>.

- [72] Devereaux P., Mrkobrada M., Sessler D. I., Leslie K., Alonso-Coello P., Kurz A., et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 370(16):1494–1503, April 2014. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa1401105. URL <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401105>.
- [73] Waes J. A. R. v., Klei W. A. v., Wijesundera D. N., Wolfswinkel L. v., Lindsay T. F., and Beattie W. S. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*, 124:35–44, January 2016. doi: 10.1097/ALN.0000000000000922. URL [https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2016/01000/association\\_between\\_intraoperative\\_hypotension\\_and.17.aspx](https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2016/01000/association_between_intraoperative_hypotension_and.17.aspx).
- [74] Ruetzler K., Yilmaz H. O., Turan A., Zimmerman N. M., Mao G., Hung M.-H., et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *European Journal of Anaesthesiology*, 36(2):105–113, February 2019. ISSN 0265-0215. doi: 10.1097/EJA.0000000000000925. URL <https://journals.lww.com/00003643-201902000-00004>.
- [75] Abbott T. E. F., Pearse R. M., Archbold R. A., Ahmad T., Niebrzegowska E., Wragg A., et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesthesia & Analgesia*, 126(6):1936–1945, June 2018. ISSN 0003-2999. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560. URL <https://journals.lww.com/00000539-201806000-00025>.
- [76] Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(1):17–32, January 2017. ISSN 0828282X. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X16309801>.
- [77] Indrayan A. and Malhotra R. K. *Medical Biostatistics, Fourth Edition*. CRC Press, 4. edition, 2018. ISBN 978-1-4987-9953-9.

- [78] Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2019. ISBN 978-3-662-56587-2 978-3-662-56588-9. doi: 10.1007/978-3-662-56588-9. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-56588-9>.
- [79] Hilbe J. M. *Practical Guide to Logistic Regression*. Chapman and Hall/CRC, New York, April 2016. ISBN 978-0-429-17446-9. doi: 10.1201/b18678.
- [80] Tollefsen I. M., Shetelig C., Seljeflot I., Eritsland J., Hoffmann P., and Andersen G. O. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. *Open Heart*, 8(2):e001869, December 2021. ISSN 2053-3624. doi: 10.1136/openhrt-2021-001869. URL <https://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2021-001869>.
- [81] Yang C., Deng Z., Li J., Ren Z., and Liu F. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. *Clinics*, 76:e2690, 2021. ISSN 18075932. doi: 10.6061/clinics/2021/e2690. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807593222001454>.
- [82] Hua A., Pattenden H., Leung M., Davies S., George D. A., Raubenheimer H., et al. Early cardiology assessment and intervention reduces mortality following myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). *Journal of Thoracic Disease*, 8(5):920–924, May 2016. ISSN 20721439, 20776624. doi: 10.21037/jtd.2016.03.55. URL <http://jtd.amegroups.com/article/view/7214/6726>.
- [83] Sessler D. I., Pei L., Li K., Cui S., Chan M. T. V., Huang Y., et al. Aggressive intraoperative warming versus routine thermal management during non-cardiac surgery (PROTECT): a multicentre, parallel group, superiority trial. *The Lancet*, 399(10337):1799–1808, May 2022. ISSN 01406736. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00560-8. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622005608>.
- [84] Conen D., Ke Wang M., Popova E., Chan M. T. V., Landoni G., Cata J. P., et al. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *The Lancet*, 402(10413):1627–1635, November 2023. ISSN 01406736. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623016896>.

Zur sprachlichen Optimierung dieser Arbeit wurden folgende Tools verwendet:

- LanguageTool
  - Anbieter: LanguageTooler GmbH
  - URL: <https://languagetool.org/>
- DeepL (Übersetzung englischer Quellen / Übersetzung Abstract Deutsch zu Englisch)
  - Anbieter: DeepL SE
  - URL: <https://www.deepl.com/en/translator>