

**Der Zusammenhang zwischen intraoperativer
Blutdrucksteuerung anhand einer präoperativen
patientenindividuellen Langzeitblutdruckmessung
und myokardialer Schädigung nach nicht-
herzchirurgischen Operationen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Sophia Anna Skrovanek

aus

Hamburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Benedikt Schrage

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Benedikt Schrage

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Dr. Marc Hirt

Datum der mündlichen Prüfung: 16.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Fragestellung und Hypothesen	4
Einleitung	5
Material und Methoden	11
<i>Studiendesign</i>	11
<i>Datenerhebung</i>	16
<i>Statistische Auswertung</i>	16
Ergebnisse	18
<i>Studienpopulation</i>	18
<i>Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation</i>	21
<i>Subgruppenanalyse</i>	22
<i>Regressionsmodell</i>	29
Diskussion	32
<i>Diskussion der Methoden</i>	32
<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	36
<i>Ausblick und in Durchführung befindliche Studien</i>	44
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	50
Abkürzungsverzeichnis	56
Abbildungsverzeichnis	57
Tabellenverzeichnis	57
Erklärung des Eigenanteils	58
Danksagung	59
Lebenslauf	60
Eidesstattliche Versicherung	61

Fragestellung und Hypothesen

Fragestellung

- Wie wirkt sich die personalisierte Festlegung eines intraoperativen Blutdruckzielbereiches anhand des individuellen Blutdruckprofils, ermittelt durch eine präoperative Langzeitblutdruckmessung, auf das postoperative Auftreten von MINS aus?

Hypothesen

- H₁: Bei Personen, die sich einer elektiven nicht-kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen, reduziert ein personalisiertes intraoperatives Blutdruckmanagement basierend auf dem präoperativen Blutdruckprofil – im Vergleich zu Routine-Blutdruckmanagement – die Inzidenz von postoperativer myokardialer Schädigung (definiert anhand von Troponin T) innerhalb der ersten drei postoperativen Tage.
- H₀: Bei Personen, die sich einer elektiven nicht-kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen, reduziert ein personalisiertes intraoperatives Blutdruckmanagement basierend auf dem präoperativen Blutdruckprofil – im Vergleich zu Routine-Blutdruckmanagement – die Inzidenz von postoperativer myokardialer Schädigung (definiert anhand von Troponin T) innerhalb der ersten drei postoperativen Tage nicht.

Einleitung

Allein in Deutschland werden jährlich fast 16 Millionen operative Eingriffe durchgeführt (Statistisches Bundesamt, 2022). Je nach Studie kommt es bei 5-43% der Patientinnen und Patienten zu postoperativen Komplikationen, die mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sind (Tevis & Kennedy, 2013). Eine häufig auftretende Komplikation ist die myokardiale Schädigung nach nicht-herzchirurgischen Operationen, kurz MINS (aus dem Englischen „myocardial injury after noncardiac surgery“). Hierbei handelt es sich um eine akute Schädigung der Herzmuskelzellen, die durch Minderperfusion - und somit ischämisch - verursacht ist und innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Operation auftritt. Kardiochirurgische Operationen sind hierbei ausgenommen (Botto et al., 2014). Es ist davon auszugehen, dass nach bis zu jeder fünften Operation ein MINS auftritt (Smilowitz et al., 2019). Das Auftreten eines MINS erhöht die Sterblichkeitsrate während der Hospitalisation und im ersten postoperativen Jahr signifikant (Smilowitz et al., 2019). 34% der Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Operation, könnten auf einen MINS zurückzuführen sein (Botto et al., 2014).

Aufgrund der hohen Inzidenz und Mortalität kommt MINS als Studienendpunkt eine vermehrte Aufmerksamkeit zu. Die Definition eines MINS ist hierbei bewusst weiter gefasst als die klassische Definition eines Myokardinfarktes. Während zur Diagnosestellung eines Myokardinfarktes klinische Zeichen oder elektrokardiografische Veränderungen bestehen müssen, stützt sich die Diagnosestellung eines MINS auf laborchemische Biomarker und erfordert keine klinischen Symptome oder Zeichen (Botto et al., 2014). Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass erhöhte postoperative Troponinwerte unabhängig vom Auftreten ischämischer Symptome eine prognostische Relevanz aufweisen. Ein Großteil der Betroffenen, die einen MINS erleiden, haben keine ischämischen Symptome, wie Brustschmerz oder Atemnot (Botto et al., 2014; Smilowitz et al., 2019). In einem Review zeigte sich, dass die Inzidenz von MINS bei selektiven Troponinbestimmungen aufgrund eines klinischen Verdachtes, verglichen mit flächendeckenden Messungen, deutlich reduziert war. Auf Basis dieser Daten lässt sich schätzen, dass durch selektive Troponinmessungen etwa die Hälfte der MINS-Fälle unentdeckt bleibt (Smilowitz et al., 2019). Für wissenschaftliche Untersuchungen der Auftretenswahrscheinlichkeit von MINS ergibt

sich hieraus die Notwendigkeit einer Bestimmung der Troponinwerte bei allen untersuchten Personen, unabhängig vom Auftreten klinischer Symptome.

Um die perioperative Versorgung und postoperative Langzeitergebnisse zu verbessern, gilt es, die Entstehung eines MINS zu vermeiden. Bisher bestehen keine etablierten Therapieoptionen (Smilowitz et al., 2019). Eine wichtige Rolle kommt deshalb den potenziell vermeidbaren Risikofaktoren zu.

Ein niedriger Blutdruck während einer Operation (IOH, intraoperative Hypotonie) erhöht das Risiko für das Auftreten eines MINS (Van Waes et al., 2016; Walsh et al., 2013). Randomisierte Interventionsstudien zeigen, dass eine Vermeidung intraoperativer Hypotonie das Auftreten postoperativer Organdysfunktionen, am Beispiel der akuten Nierenschädigung, verringern kann (Wu et al., 2017). Trotz der hohen Relevanz dieses Themas wurde bisher keine einheitliche Definition der intraoperativen Hypotonie etabliert. In einem Artikel konnten in 130 Publikationen 140 verschiedene Definitionen einer IOH identifiziert werden (Bijker et al., 2007). Diese bedienten sich teils absoluter, teils relativer Grenzwerte in Bezug auf einen Ausgangsblutdruck, und umfassten eine große Spanne unterschiedlichster Blutdruckgrenzwerte.

Auch die Empfehlungen zu konkreten Blutdruckwerten, die zur Verbesserung des Therapieergebnisses vermieden werden sollten, variieren erheblich. Während in einigen Veröffentlichungen ein arterieller Mitteldruck von 55 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) als unterer Grenzwert genannt wird (Walsh et al., 2013), wird in anderen Veröffentlichungen ein Wert von 65 mmHg angegeben (Sessler & Khanna, 2018). Die mit IOH assoziierte Mortalität hängt hierbei sowohl von der Tiefe der unterschrittenen Blutdruckwerte als auch von der Dauer der Hypotonie ab (Stapelfeldt et al., 2017).

Zudem ist fraglich, ob das intraoperative Anstreben derselben Blutdruckgrenzwerte bei allen Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung individueller Faktoren ausreichend ist. Mittels Langzeitblutdruckmessungen lässt sich beispielsweise beobachten, dass ein signifikanter Anteil der untersuchten Personen auch im Rahmen der nächtlichen Blutdruckabsenkung einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) von 65 mmHg zu keinem Zeitpunkt erreicht oder unterschreitet (Saugel et al., 2019). Einen allgemeinen intraoperativen unteren MAD-Grenzwert bei 65 mmHg anzusetzen, würde somit einen intraoperativen Blutdruck unterhalb des minimal gewohnten Bereiches tolerieren.

Personen mit einem vorbekanntem arteriellen Hypertonus reagieren besonders vulnerabel auf IOH-Episoden. Hier führen intraoperativ bereits kürzere hypotone Episoden zu einer Verschlechterung des Outcomes (Stapelfeldt et al., 2017). In einer randomisierten Interventionsstudie mit Personen im septischen Schock konnte gezeigt werden, dass bei einem vorbekanntem arteriellen Hypertonus ein Blutdruckziel oberhalb der häufig empfohlenen 65-70 mmHg, zu einer geringeren Rate an renaler Organdysfunktion führte (Asfar et al., 2014).

Pathophysiologisch liegen diesen Beobachtungen unter anderem der Autoregulationsmechanismus und die interindividuell unterschiedlichen Blutdruckbereiche, in welchen dieser einsetzt, zugrunde. Mittels des Autoregulationsmechanismus wird die Organperfusion bei wechselnden Perfusionsdrücken konstant gehalten. Dies geschieht mittels einer reflektiven Gefäßkonstriktion bei erhöhtem transmuralen Druck (Bayliss, 1902). Es bestehen interindividuell unterschiedliche Blutdruckbereiche, in denen es bei einer Änderung des Perfusionsdruckes zu einer myogenen Antwort im Sinne einer Gefäßkonstriktion kommt. Diese so genannte Autoregulationszone ist in Abbildung 1 dargestellt. Steigt oder sinkt der Perfusionsdruck auf Werte außerhalb der Autoregulationszone, kann der Blutfluss nicht mehr mittels myogener Antwort konstant gehalten werden und es kommt zur druckpassiven Dilatation und somit zur Abhängigkeit des Blutflusses vom Perfusionsdruck (Mosher et al., 1964). Bei Werten unterhalb des unteren Grenzwertes der Autoregulationszone kommt es somit zu einer deutlichen Abnahme des Blutflusses.

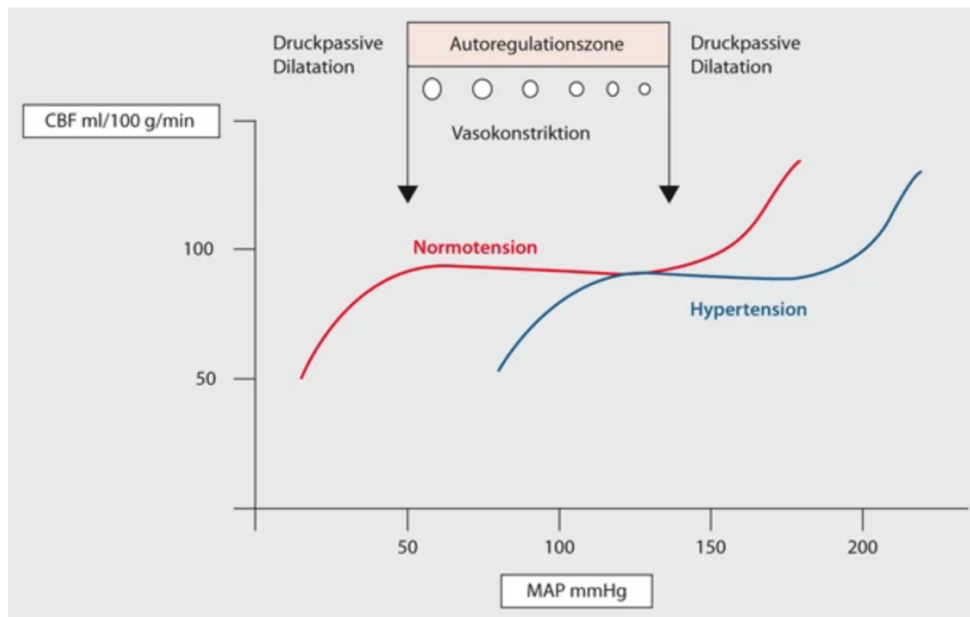


Abbildung 1: Zerebraler Blutfluss in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Blutdruck

Zerebraler Blutfluss (CBF, aus dem Englischen „cerebral blood flow“), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, aus dem Englischen „mean arterial pressure“). (Aus Dietrich & Erbguth, 2013, reproduced with permission from Springer Nature)

Abbildung 1 illustriert zudem, dass es im Rahmen einer arteriellen Hypertonie zur Verschiebung der Autoregulationskurve in Richtung höherer Blutdruckwerte kommt (Barry, 1985). Der steile Abfall des Blutflusses unterhalb der Autoregulationszone befindet sich somit im Bereich alltäglich intraoperativ tolerierter Blutdruckwerte. Eine Abhängigkeit des Blutflusses vom Perfusionsdruck könnte in solchen Situationen zu einer Unterversorgung des myokardialen Gewebes mit Sauerstoff, und somit zur Entstehung eines MINS, führen.

In einer Interventionsstudie von Brown et al. erfolgte im Rahmen kardialer Operationen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine die Bestimmung der individuellen unteren cerebralen Autoregulationsgrenze. In der Interventionsgruppe wurde ein MAD oberhalb dieser Grenze angestrebt. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an postoperativem Delir in der Interventionsgruppe (Brown et al., 2019). Futier et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass mittels eines personalisierten intraoperativen Blutdruckmanagements bei Personen mit erhöhtem Risiko, die Rate an postoperativen Organdysfunktionen im Sinne einer akuten Niereninsuffizienz reduziert werden konnte (Futier et al., 2017).

Üblicherweise wird zur Bestimmung des angestrebten intraoperativen Blutdruckbereiches der Blutdruck kurz vor der Narkoseeinleitung gemessen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass diese Blutdruckwerte nur eine schwache Korrelation mit dem durchschnittlichen MAD in einer Langzeitblutdruckmessung aufweisen (Saugel et al., 2019; Van Klei et al., 2017). Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Blutdruckwerte kurz vor der Narkoseeinleitung keine optimale Grundlage für die intraoperative Blutdrucksteuerung darstellen. Durch eine präoperativ durchgeführte Langzeitblutdruckmessung stehen mehr Messwerten zur Verfügung, die zudem nicht im Operationsbereich kurz vor Beginn der Narkose erhoben wurden. Eine solche Langzeitblutdruckmessung kann ambulant, in der gewohnten häuslichen Umgebung durchgeführt werden. Darüber hinaus stehen auch Werte aus der Nacht zur Verfügung. Durch die automatisierten Messungen ohne direkte Aufsicht wird der sogenannte „Weißkitteleffekt“ gemindert. Hier kommt es bei Blutdruckmessung durch oder in Anwesenheit von medizinischem Fachpersonal zu einer Erhöhung der Blutdruckwerte (Kallioinen et al., 2017). Die präoperative Durchführung einer ambulanten Blutdruckmessung findet mittlerweile Einzug in aktuelle Empfehlungen (Ackland et al., 2019; Sanders et al., 2019).

Neben dem Auftreten von intraoperativer Hypotonie sind vorbestehende Erkrankungen und Vormedikationen mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS assoziiert. Beispiele hierfür sind eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus oder die Einnahme von Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmern) oder Betablockern (Ahuja et al., 2020). Darüber hinaus kommt es bei Personen mit Vorerkrankungen, wie beispielsweise arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus, häufiger zu IOH-Episoden (Bijker et al., 2009). Es stellt sich die Frage, ob die Vermeidung solcher Episoden bei vulnerablen Personen zu einer Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von MINS führt.

Zusammenfassend handelt es sich bei MINS um eine häufige Komplikation, welche mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität einhergeht. Zur Identifikation eines MINS sind standardisierte Erhebungen der Troponinwerte vor und nach dem operativen Eingriff notwendig. Intraoperative Hypotonie ist ein beeinflussbarer Risikofaktor für das Auftreten von MINS. Dennoch sind bisher keine genauen Grenzwerte bekannt. Allgemeingültige Blutdruckgrenzwerte und unmittelbar vor der

Narkoseeinleitung durchgeführte Einzelmessungen tragen der individuellen Physiologie nicht ausreichend Rechnung. Um optimale personalisierte Blutdruckgrenzwerte festzulegen, sollte eine ausreichende Anzahl an Messwerten herangezogen werden, welche im Rahmen einer Langzeitblutdruckmessung zuverlässig erhoben werden können.

In dieser Arbeit wird untersucht, welchen Einfluss eine personalisierte intraoperative Blutdrucksteuerung anhand einer individuellen Langzeitblutdruckmessung auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS hat. Zur weiterführenden Hypothesengenerierung erfolgt zudem eine Subgruppenanalyse vulnerabler Personengruppen.

Material und Methoden

Studiendesign

Die Rekrutierung der Teilnehmenden und die Datenerhebung erfolgten im Rahmen der prospektiven, randomisiert-kontrollierten, monozentrischen, einfachblinden IMPROVE-Studie (Intraoperative blood pressure management based on the individual blood pressure profile: impact on postoperative organ function, Nicklas et al., 2024). Primärer Endpunkt der IMPROVE-Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus postoperativer kognitiver Dysfunktion und Delir. Unter Berücksichtigung der geschätzten Inzidenz wurde eine Stichprobengröße von 368 Teilnehmenden festgelegt. Die Durchführung erfolgte vom 05.03.2018 bis zum 10.10.2019 im Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE).

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vom 20.12.2016 lag vor (Registrierungsnummer PV5413). Die Studie wurde am 22.02.2018 auf ClinicalTrials.gov registriert (NCT03442907). Alle Teilnehmenden wurden über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und über ihr Recht aufgeklärt, die Teilnahme ohne negative Konsequenzen zu jedem Zeitpunkt abzubrechen. Es wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

Studienpopulation

Für die Studienteilnahme geeignete Personen, die sich im UKE zur Durchführung einer Operation vorstellten, wurden mittels des Operationsplans und anhand von Terminen zum Narkosevorgespräch in der Prämedikationsambulanz identifiziert.

Einschlusskriterien (siehe Abbildung 2) waren unter anderem ein Alter ≥ 50 Jahre, eine geplante Operationsdauer von mindestens 90 Minuten, sowie eine Einordnung in die Risikogruppen 2-4 anhand der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA). Ausschlusskriterien (siehe Abbildung 2) beinhalteten zum einen Bedingungen, welche die Durchführung der Intervention beeinträchtigen. Hierzu zählt die Unmöglichkeit eine Langzeitblutdruckmessung durchzuführen oder operative Eingriffe, die eine kontrollierte Hypotension erforderlich machen, sodass kein Einhalten eines personalisierten Blutdruckzielwertes möglich wäre. Auch Notfalleingriffe oder das Bestehen einer Schwangerschaft führten zum Nichteinschluss.

<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 50 Jahre • Risikogruppen ASA 2-4 • Eingriffsdauer in Allgemeinanästhesie mind. 90 Minuten • Eingriffe der Allgemein-, Unfall- und Viszeralchirurgie, Gynäkologie, HNO, MKG, Urologie 	<p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Einwilligung • Nichterfüllen der Einschlusskriterien • Schwangerschaft • Unmöglichkeit der Langzeitblutdruckmessung • Notfalleingriffe • Eingriffe der Herz-, Gefäß-, Neuro- und Transplantationschirurgie • Operationen, die eine kontrollierte Hypotension erfordern • Cerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese (Z.n. Apoplex, Z.n. transitorisch ischämischer Attacke) • Vorbestehendes dementielles Syndrom (anamnestisch) • Z.n. Nierentransplantation • Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
---	---

Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien

ASA, Klassifikation der American Society of Anesthesiologists; HNO, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; MKG, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Präoperative Blutdruckmessung

Zur Durchführung der automatisierten nicht-invasiven oszillometrischen Langzeitblutdruckmessung wurden das Gerät „TM2430“ und das zugehörige Programm (boso profilmanager XD, Firma Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) verwendet. Es erfolgte eine sorgfältige Instruktion der Studienteilnehmenden und das Anlegen des Gerätes in der Prämedikationsambulanz, oder ein selbstständiges Anlegen durch die instruierten Studienteilnehmenden in der Häuslichkeit. Die Messung erfolgte mit der zum jeweiligen Oberarmumfang passenden Manschette und, wenn möglich, am nicht dominanten Arm.

Die automatisierten Messungen erfolgten tagsüber (9:00-21:00) alle 15 Minuten und nachts (0:00-6:00) alle 30 Minuten. Es wurde kein Protokoll über die Uhrzeiten von Schlafphasen geführt. Messwerte zwischen 21:00 und 23:59, sowie zwischen 6:00 und 8:59 gingen nicht in die Auswertung mit ein, da eine genaue Zuordnung der Messwerte zu Schlaf- oder Wachphasen nicht möglich war. Ausgeschlossen wurden Messwerte, welche durch das Auswertungsprogramm als Artefakt erkannt wurden und Messwerte mit einer Blutdruckamplitude von weniger als 20 mmHg. Eine

Messung wurde als ausreichend betrachtet, wenn jeweils mindestens vier Messwerte am Tag und in der Nacht vorlagen.

Die Studienteilnehmenden wurden dazu angehalten, die Messung für einen Tag und die gesamte anschließende Nacht durchzuführen, und dabei ihrem üblichen Tagesablauf nachzugehen. Nach Abschluss der Messung wurden die Geräte persönlich oder auf postalischem Weg zurückgegeben.

Randomisierung und Intervention

Zur Festlegung des unteren Grenzwertes des MAD-Zielbereichs wurde der durchschnittliche MAD berechnet und auf ganze Zahlen gerundet. Die Durchschnittswerte des Tages und der Nacht gingen zu gleichen Anteilen in die Berechnung ein. Anschließend wurde der obere Grenzwert des Zielbereiches 10 mmHg oberhalb des berechneten Wertes festgelegt. Eine Begrenzung der anzustrebenden Blutdruckzielbereiche erfolgte bei mindestens 65-75 mmHg und höchstens 100-110 mmHg. Unmittelbar vor der Operation erfolgte die 1:1 Verteilung der Studienteilnehmenden auf die Kontroll- und Interventionsgruppe mittels computergenerierter Codes in fortlaufend nummerierten Umschlägen.

Intraoperativ wurden die Blutdruckwerte mittels intermittierender oszillometrischer Messung mit einer Oberarmmanschette, oder kontinuierlich mittels invasiver arterieller Blutdruckmessung gemessen. Die Überwachung erfolgte mit dem Infinity® Delta Monitor (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland).

Das individuelle Blutdruckziel wurde in der Interventionsgruppe von Beginn der Narkoseeinleitung bis zur Beendigung der Narkose und etwaigen Extubation angestrebt. Im Falle einer intubiert-beatmeten Verlegung auf eine Intensivstation endete der Interventionszeitraum bei Verlassen des Operationssaales. Zum Erreichen des angestrebten arteriellen Mitteldruckes wurden kristalloide und kolloidale Infusionslösungen sowie Katecholamine, nach Maßgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, eingesetzt.

In der Kontrollgruppe waren dem ärztlichen Behandlungsteam die Ergebnisse der präoperativen Langzeitblutdruckmessung nicht bekannt. Die intraoperative Blutdrucksteuerung erfolgte anhand der Standards der Klinik für Anästhesiologie des UKE.

Endpunkt

Primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist das Auftreten eines MINS. Führendes diagnostisches Kriterium hierfür ist eine laborchemische Erhöhung des kardialen Biomarkers Troponin (Thygesen et al., 2018). Troponine sind Proteine des Kontraktionsapparates der quergestreiften Skelett- und Herzmuskulatur, bestehend aus den drei Untereinheiten Troponin-C, -I und -T. (Silbernagl et al., 2018, Seiten 77-78). Abweichende Aminosäuresequenzen ermöglichen einen laborchemischen Nachweis der kardialen Isoformen des Troponin T (Katus et al., 1989) und Troponin I (Larue et al., 1992).

Allerdings bestehen neben einer myokardialen Ischämie noch andere mögliche Ursachen einer Erhöhung der Troponinwerte. Ein Beispiel hierfür ist eine chronische Niereninsuffizienz. Mittels serieller Messungen zum Nachweis einer Dynamik, im Sinne eines Anstieges oder Abfalls der Werte im Verlauf, kann auch in solchen Situationen eine akute myokardiale Schädigung nachgewiesen werden (Thygesen et al., 2018). Dies macht die Durchführung von mindestens zwei Blutentnahmen pro Studienteilnehmendem erforderlich.

Die für diese Arbeit gewählte Definition eines MINS orientiert sich an der „Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction“ (Thygesen et al., 2018). Ein MINS liegt demnach vor, wenn ein erhöhter postoperativer Troponinwert oberhalb der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze (URL, aus dem Englischen „Upper Reference Limit“) gemessen wurde, und ein Hinweis auf ein akutes Geschehen im Sinne einer Dynamik zwischen zwei Messwerten besteht.

Zur Detektion myokardialer Schädigung erfolgten laborchemische Bestimmungen des hochsensitiven Troponin T (hs-Troponin T). Hochsensitive Troponin-Tests ermöglichen den Nachweis niedrigerer Werte und kleinerer Anstiege oberhalb der 99. Perzentile des URL (Thygesen et al., 2018). Durch die Verwendung hochsensitiver statt konventioneller Tests können mehr MINS-Fälle detektiert werden (Smilowitz et al., 2019).

Ein Hinweis auf ein akutes Geschehen besteht, wenn ein Anstieg oder Abfallen der kardialen Troponinwerte zu beobachten ist. Ausschlaggebend ist deshalb eine serielle Messung im zeitlichen Verlauf (Thygesen et al., 2018). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine myokardiale Schädigung im Zeitraum während der

Operation sowie in den ersten 3 postoperativen Tagen betrachtet werden. Bei einem Abfallen der Troponinwerte zwischen dem ersten Messzeitpunkt (unmittelbar vor der Narkoseeinleitung) und dem zweiten Messzeitpunkt (postoperative Blutentnahme) wäre von einem Auslöser auszugehen, der zeitlich gesehen vor der Operation liegt und durch intraoperative Maßnahmen nicht relevant zu beeinflussen ist. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit nur ein Anstieg der Troponinwerte als relevante Dynamik im Rahmen eines akuten Geschehens gewertet.

Um bei einem Anstieg des kardialen Troponins von einer akuten myokardialen Schädigung im Sinne eines MINS ausgehen zu können, muss dieser Anstieg größer als die analytische und biologische Variabilität sein. Für hs-Troponin wird bei Ausgangswerten unterhalb oder auf der 99. Perzentile des URL ein Anstieg von 60% als aussagekräftig betrachtet. Bei Ausgangswerten oberhalb der 99. Perzentile des URL gilt bereits ein Anstieg von 20% als ausreichend, um von einer akuten myokardialen Schädigung ausgehen zu können (Thygesen et al., 2018).

Myocardial injury after noncardiac surgery: Definition

Erhöhung des postoperativen hs-Troponin >99. Perzentile URL **und**

- Anstieg um 60% (bei präoperativem hs-Troponin \leq 99. Perzentile URL) **oder**
- Anstieg um 20 % (bei präoperativem hs-Troponin > 99. Perzentile URL)

Abbildung 3: Myocardial injury after noncardiac surgery: Definition

Datenerhebung

Charakteristika der Studienteilnehmenden

Klinische und demografische Daten der Teilnehmenden wurden anhand der elektronischen Akte erhoben (elektronisches Patientenverwaltungs- und Datensystem „Soarian Health Archive“ (Cerner Corporation, Missouri, USA)).

Blutentnahme und Analyse

Zur Bestimmung der Troponinwerte erfolgte eine Blutentnahme unmittelbar vor Narkoseeinleitung, sowie eine postoperative Blutentnahme frühestens 6 Stunden nach Ende der Operation und spätestens am dritten postoperativen Tag.

Es erfolgte eine Bestimmung des hochsensitiven Troponin T mittels „Atellica Solution Test Analyse Troponin T hochsensitiv“ (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland), mit einer 99. Perzentile bei <14 pg/ml.

Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in Excel (Microsoft Corporation, USA) zusammengetragen. Die Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics Version 26 und 28 (International Business Machines Corporation, IBM, USA) für MacOS.

Basisinformationen bezüglich der Charakteristika der Studienteilnehmenden und klinische Daten kategorialer Variablen werden in Absolut- und Prozentwerten angegeben. Für kontinuierliche Variablen erfolgt die Angabe des Mittelwertes, sowie Minimum, Maximum und Standardabweichung.

Die verwendete Analysepopulation entspricht der Intention-to-treat-Population. Für die Nullhypothese wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gewählt.

Um Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu ermitteln, wurde die Häufigkeit des Auftretens eines MINS in Absolut- und Prozentwerten angegeben. Es erfolgte die Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests einschließlich der Effektstärkenmaße Phi/Cramer-V.

Subgruppenanalyse

Zur Hypothesengenerierung erfolgte eine explorative Subgruppenanalyse. Aus bisherigen Studien sind Risikofaktoren bekannt, welche zu einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS führen (Abbott et al., 2017; Ahuja et al., 2020; Botto et al., 2014). Hierzu zählen ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, eine längere Operationsdauer und eine höhere präoperative ASA-Risikoklassifikation. Auch Vorerkrankungen wie ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Herzinsuffizienz oder eine koronare Herzkrankung sind als Risikofaktoren bekannt. Daneben ist die Einnahme von Beta-blockern oder ACE-Inhibitoren mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS assoziiert.

Zur Darstellung der absoluten postoperativen Troponinwerte getrennt nach Subgruppen und Behandlungsgruppe wurden Boxplots für kategoriale Variablen erstellt. Laborwerte <3 pg/ml wurden laborchemisch nicht genauer bestimmt und zum Zweck dieser Darstellung durch den Wert 2 pg/ml ersetzt.

Für jede Subgruppe wurde die Inzidenz von MINS getrennt nach der Studiengruppe in Absolut- und Prozentwerten berechnet. Für die metrischen Variablen Alter und Operationsdauer erfolgte zuerst eine Kategorialisierung und die Durchführung der oben beschriebenen Tests für kategoriale Variablen. Anschließend wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei Nichterfüllung der Bedingung einer Normalverteilung, erfolgte die Durchführung eines Mann-Whitney-U-Tests.

Zur Durchführung der Subgruppenanalyse erfolgten logistische Regressionsanalysen mit kategorialem Prädiktor und jeweils einer Subgruppenvariable. Es wurden die Chancenverhältnisse (aus dem Englischen „Odds Ratio“, OR) für das Auftreten eines MINS getrennt nach Subgruppen, adjustiert für die Behandlungsgruppe sowie innerhalb der Interventionsgruppe, berechnet und mit 95% Konfidenzintervall (KI) und p-Wert angegeben.

Zudem wurde ein multivariablen Regressionsmodell mittels hierarchisch schrittweiser Rückwärtselimination der Terme erstellt. Das hierfür verwendete Initialmodell enthielt sowohl die Haupteffekte der Subgruppen-Variablen als auch die 2-Weg-Interaktion mit der Behandlungsgruppe. Das Modell wurde auf Ausreißer, Multikollinearität und Linearität des Logits geprüft.

Ergebnisse

Studienpopulation

Im Einschlusszeitraum zwischen dem 05.03.2018 und dem 10.10.2019 wurden 1350 Personen auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Wie in Abbildung 4 gezeigt, entsprachen 368 Personen den Einschlusskriterien und willigten zur Teilnahme an der Studie ein. 40 Teilnehmende konnten nicht randomisiert werden, da keine ausreichende Anzahl präoperativer Blutdruckmesswerte vorlag, die Operation abgesagt wurde oder die Einwilligung widerrufen wurde. Bei weiteren 20 Teilnehmenden führten fehlende Troponinwerte zu einem Ausschluss aus der Analyse, sodass 308 Personen für die vorliegenden Untersuchungen berücksichtigt werden konnten.

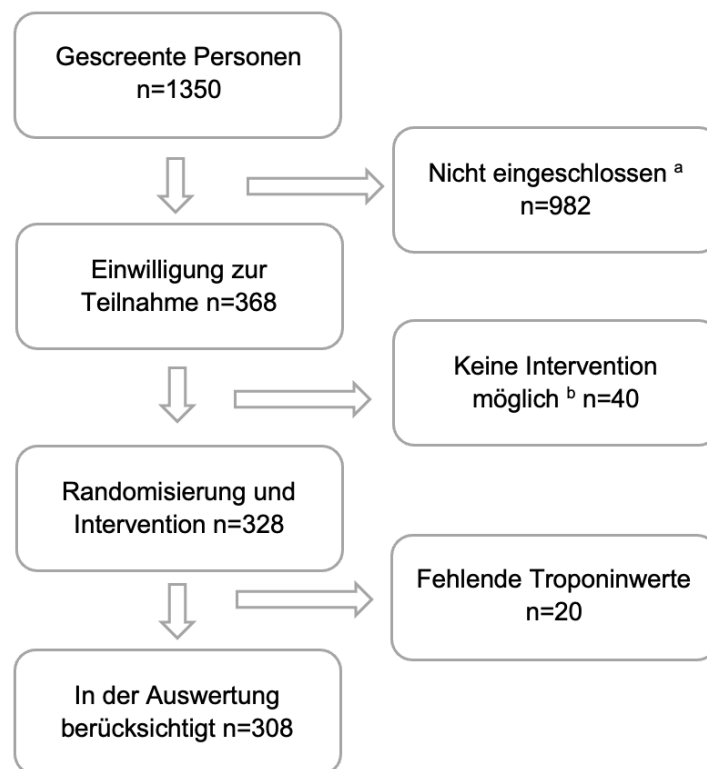


Abbildung 4: Screeningprozess und Zusammensetzung der Studienpopulation

^a Logistische Gründe (n=367), Ablehnung der Teilnahme (n=286), Teilnahme in einer anderen Studie (n=97), Erfüllung von Ausschlusskriterien (n=75), Einwilligung nicht möglich (n=75), andere (n=82) ^b Fehlende präoperative Blutdruckmesswerte durch Abbruch der Messung (n=24) oder technische Probleme während der Messung (n=10), Absage der Operation (n=3), zurückgezogene Einwilligung (n=3)

Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmenden und klinische Daten

	Kontrollgruppe (n=152)	Interventionsgruppe (n=156)
Männliches Geschlecht ^a	100 (65,8)	94 (60,3)
Alter bei Studieneinschluss, Jahre ^a	66,3 (50-89; 9,3)	65,8 (51- 91; 9,1)
Größe, cm ^a	173,4 (153-198; 8,8)	173,3 (148-200; 10)
Gewicht, kg ^a	80,4 (48-134; 17,1)	78,4 (46-127; 17,6)
Aktives Fumatorium ^e	60 (41,4)	55 (38,2)
Ambulant durchgeführte Messung ^a	50 (32,9)	58 (37,2)
ASA-Status ^b		
2	79 (52,3)	92 (59,7)
3	71 (47)	60 (39)
4	1 (0,7)	2 (1,3)
Fachabteilung ^a		
Allgemeinchirurgie	57 (37,5)	66 (42,3)
Urologie	49 (32,2)	50 (32,1)
Gynäkologie	17 (11,2)	17 (10,9)
MKG	6 (3,9)	5 (3,2)
HNO	9 (5,9)	5 (3,2)
Unfallchirurgie	14 (9,2)	13 (8,3)
Vorerkrankungen ^b		
Arterielle Hypertonie	80 (53)	72 (46,8)
Herzinsuffizienz	3 (2,0)	1 (0,6)
Koronare Herzerkrankung	17 (11,3)	10 (6,5)
pAVK	4 (2,6)	1 (0,6)
Diabetes mellitus	30 (19,9)	15 (9,7)
Vormedikation		
Diuretika ^c	22 (14,7)	14 (9,1)
ASS ^b	24 (15,9)	20 (13)
Statine ^b	32 (21,2)	24 (15,6)
Antihypertensiva ^b	83 (54,6)	74 (47,4)
Betablocker ^d	36 (24)	39 (25,3)
ACE-Hemmer ^c	30 (20)	23 (14,9)

Angabe als Mittelwert (Minimum-Maximum; Standardabweichung) oder Anzahl der Fälle (%);

^a n=308, ^b n=305, ^c n=304, ^d n=303, ^e n=289. ASS, Acetylsalicylsäure; HNO, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; MKG, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Tabelle 1 zeigt Basisinformationen bezüglich der Charakteristika der Studienteilnehmenden und klinischen Daten. Insgesamt waren 194 der 308 Studienteilnehmenden männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss lag bei 66,3 Jahren in der Kontroll-, und 65,8 Jahren in der Interventionsgruppe. Ein arterieller Hypertonus in der Vorgeschichte bestand bei 53% der Teilnehmenden in der Kontrollgruppe, und 46,8% der Teilnehmenden in der Interventionsgruppe, wobei

54,6% bzw. 47,4% der Teilnehmenden eine antihypertensive Medikation einnahmen. Eine ambulante Durchführung der präoperativen Langzeitblutdruckmessung, verglichen mit einer Durchführung im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes, erfolgte in der Interventionsgruppe bei 37,2% und in der Kontrollgruppe bei 32,9% der Teilnehmenden.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit war bei 5 Teilnehmenden (4 in der Kontrollgruppe, 1 in der Interventionsgruppe) und eine Herzinsuffizienz bei 4 Teilnehmenden (3 in der Kontrollgruppe, 1 in der Interventionsgruppe) bekannt. Aufgrund dieser niedrigen Prävalenz wurde auf eine weiterführende Untersuchung dieser Kollektive im Sinne einer Subgruppenanalyse verzichtet.

Einige Basisdaten waren nicht bei allen Teilnehmenden zu erheben. Informationen zum aktuellen Raucherstatus waren bei 289 Personen verfügbar. Informationen zur Vorerkrankungen und Vormedikation waren bei mindestens 303 der 308 Teilnehmenden zu erheben, was einem Anteil von 98,4% entspricht.

Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation

29,2% (n= 90) der Teilnehmenden erfüllten die Diagnosekriterien eines MINS. In der Interventionsgruppe trat bei 50 Teilnehmenden (32,1%) ein MINS auf, in der Kontrollgruppe bei 40 Teilnehmenden (26,3%).

Das OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe betrug 1,32 (95% KI 0,81-2,16, $p=0,268$). Ein Chi-Quadrat Test ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlungsgruppe und dem Auftreten eines MINS ($\chi^2(1) = 1,225$, $p = 0.268$, $\phi = 0.063$).

Abbildung 5 illustriert die ähnliche Verteilung der postoperativen Troponinwerte in Kontroll- und Interventionsgruppe.

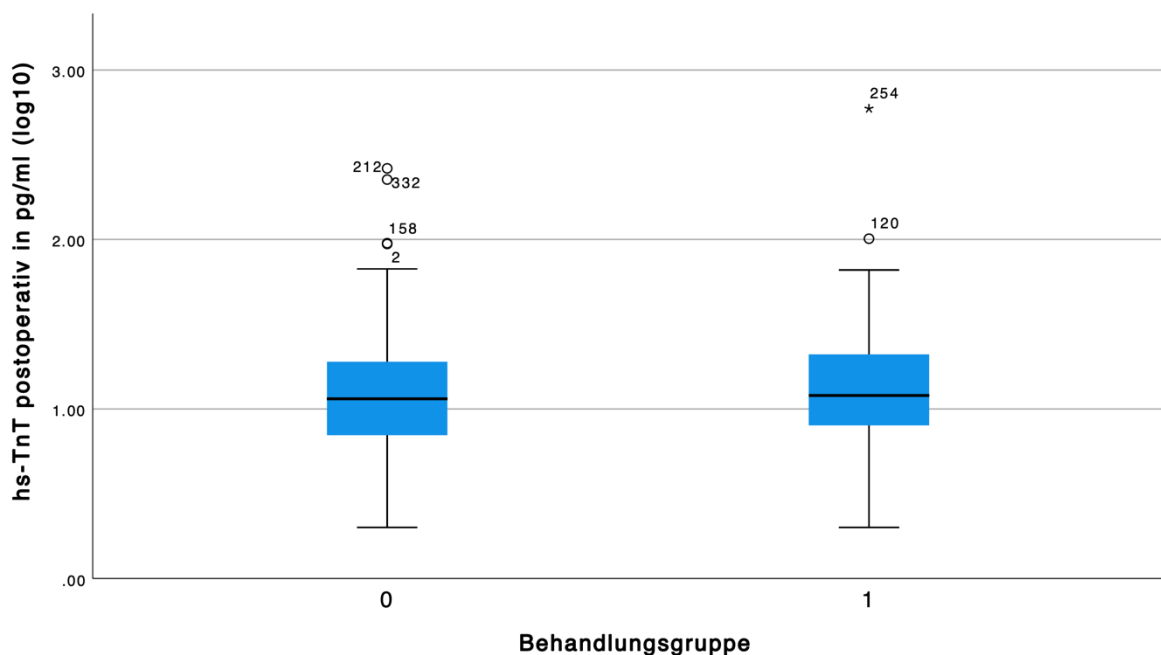


Abbildung 5: Postoperative Troponinwerte nach Behandlungsgruppe

Kontrollgruppe (0), Interventionsgruppe (1)

Subgruppenanalyse

Verglichen mit der Gesamtpopulation, in welcher bei 29,2% der Teilnehmenden ein MINS auftrat, war die Auftretenswahrscheinlichkeit in einigen Subgruppen erhöht. Tabelle 2 zeigt die Inzidenz von MINS in der Gesamtpopulation sowie in den Subgruppen.

Tabelle 2: Auftreten von MINS nach Subgruppen

		kein MINS	MINS
Gesamt	308	218 (70,8)	90 (29,2)
Subgruppe			
Geschlecht			
Männlich	194 (63)	133 (68,6)	61 (31,4)
Weiblich	114 (37)	85 (74,6)	29 (25,4)
Vormedikation			
Betablocker	74 (24,4)	50 (67,6)	24 (32,4)
Keine Betablocker	229 (75,6)	163 (71,2)	66 (28,8)
ACE-Hemmer	53 (17,4)	35 (66)	18 (34,0)
Keine ACE-Hemmer	251 (82,6)	179 (71,3)	72 (28,7)
Vorerkrankungen			
Art. Hypertonie	152 (49,8)	101 (66,4)	51 (33,6)
Keine art. Hypertonie	153 (50,2)	114 (74,5)	39 (25,5)
KHK	27 (8,9)	18 (66,7)	9 (33,3)
Keine KHK	278 (91,1)	197 (70,9)	81 (29,1)
Diabetes mellitus	45 (14,8)	32 (71,1)	13 (28,9)
Kein Diabetes mellitus	260 (85,2)	183 (70,4)	77 (29,6)
ASA-Status			
2	171 (56,1)	130 (76,0)	41 (24,0)
3 und 4	134 (43,9)	86 (64,2)	48 (35,8)
Alter			
≤ 75 Jahre	255 (82,8)	192 (75,3)	63 (24,7)
> 75 Jahre	53 (17,2)	26 (49,1)	27 (50,9)
OP-Dauer			
≤ 150 Minuten	131 (42,5)	105 (80,2)	26 (19,8)
> 150 Minuten	177 (57,5)	113 (63,8)	64 (36,2)

Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen, Angabe als Anzahl der Fälle (%)

Die höchste Inzidenz betrug 50,9% und trat in der Gruppe der Personen auf, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 75 Jahre alt waren. Bei einer Dauer

des operativen Eingriffes von mehr als 150 Minuten betrug die Inzidenz eines MINS 36,2%. Andere Subgruppen mit einer höheren Inzidenz waren Personen mit einer vorbekannten arteriellen Hypertonie (33,6%), einer koronaren Herzerkrankung (33,3%), einer vorbestehenden Medikation mit Betablockern (32,4%), ACE-Hemmern (34%), einem präoperativen ASA-Status der Gruppen 3 oder 4 (35,8%) sowie Patienten des männlichen Geschlechtes (31,4%).

Tabelle 3: OR für das Auftreten eines MINS nach Subgruppen, adjustiert für die Behandlungsgruppe

	OR	95% KI	p-Wert
Männliches Geschlecht	0,71	0,34 - 1,5	0,370
ASA-Status 3 und 4	1,71	0,83 - 3,55	0,149
Koronare Herzerkrankung	0,56	0,15 - 2,07	0,386
Diabetes mellitus	0,64	0,24 - 1,7	0,371
Arterielle Hypertonie	1,12	0,54 - 2,31	0,765
Betablocker	0,93	0,39 - 2,2	0,863
ACE-Hemmer	1	0,41 - 2,47	1,000
Alter bei Studieneinschluss > 75 Jahre	1,11	1,06 - 1,16	<0,001
OP-Dauer > 150 Minuten	1,005	1,002 - 1,008	0,002

Tabelle 3 zeigt für die Behandlungsgruppe adjustierte OR für das Auftreten eines MINS getrennt nach Subgruppen. Ein OR unter 1 zeigte sich hier für die Subgruppe des männlichen Geschlechtes sowie für Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung, Diabetes mellitus oder der Einnahme von Betablockern. Keines dieser Ergebnisse erreichte statistische Signifikanz. Diese bestand in der Subgruppe der Personen, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses älter als 75 Jahre alt waren (OR 1,11; 95% KI 1,06-1,16, $p < 0,001$) sowie bei einer Operationsdauer >150 Minuten (OR 1,005; 95% KI 1,002-1,008, $p = 0,002$).

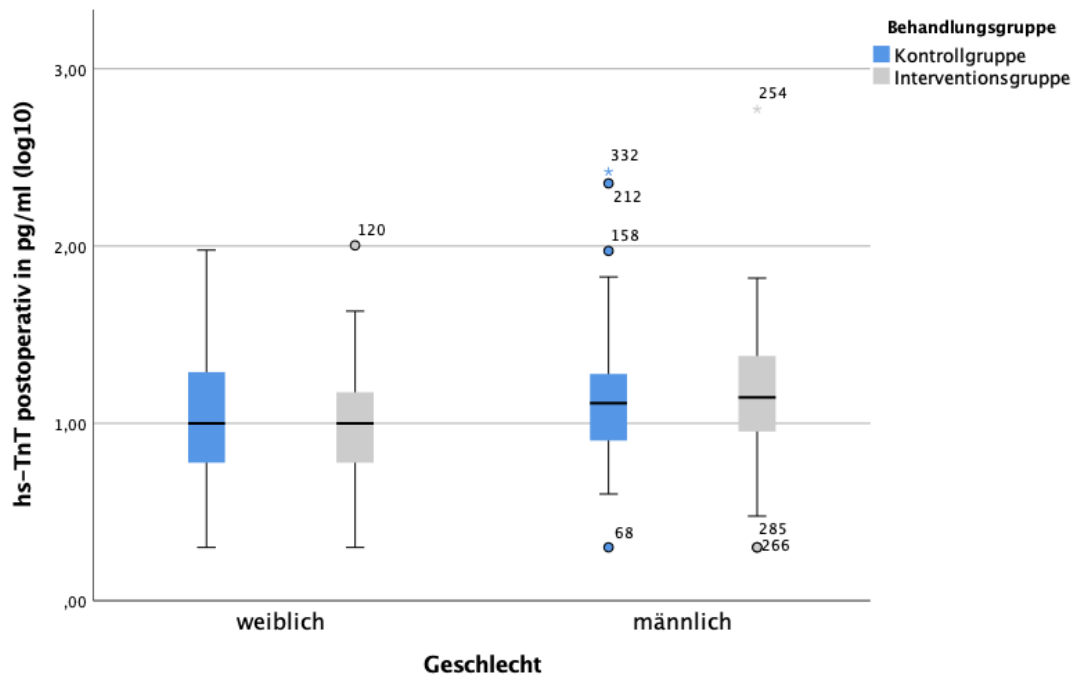


Abbildung 6: Postoperative Troponinwerte nach Geschlecht und Behandlungsgruppe

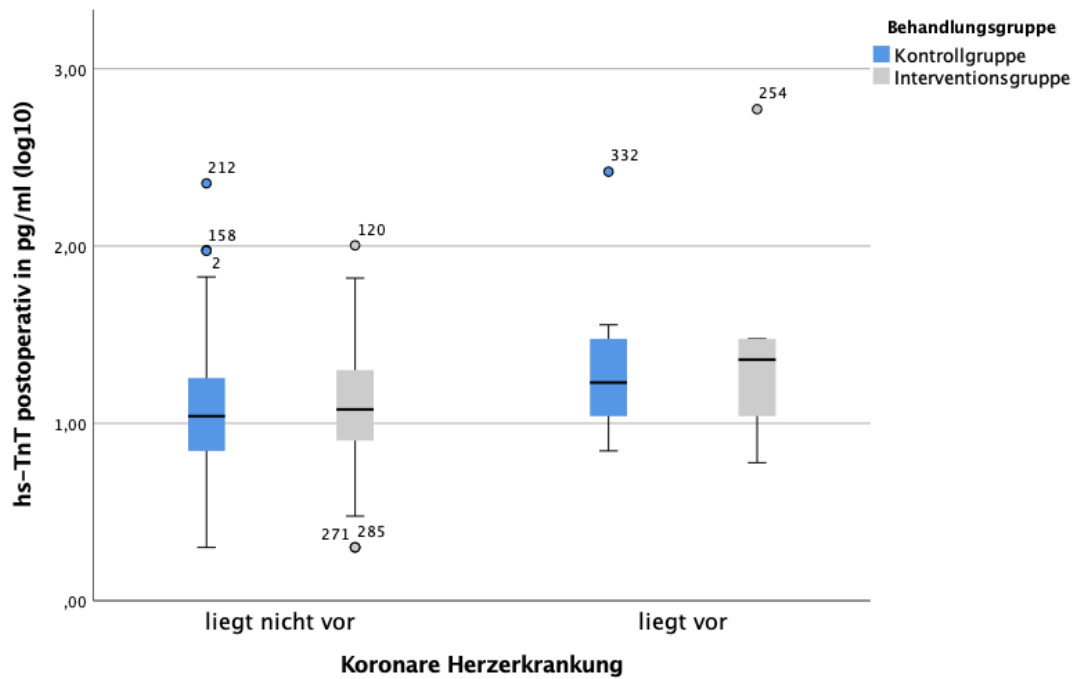


Abbildung 7: Postoperative Troponinwerte nach Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und Behandlungsgruppe

Abbildungen 6 und 7 zeigen postoperativ bestimmte Troponinwerte, getrennt nach Behandlungsgruppe und Subgruppe. In den Subgruppen des männlichen Geschlechtes und bei vorbekannter koronarer Herzerkrankung sind, unabhängig von der Behandlungsgruppe, höhere postoperative Troponinwerte zu beobachten. Die entsprechend höhere Inzidenz von 33,3% für das Auftreten eines MINS bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung, verglichen mit einer Inzidenz von 29,1% bei Personen ohne vorbekannte koronare Herzerkrankung, ist in Abbildung 8 dargestellt. Hierbei handelte es sich um 27 Personen. In Abbildung 7 fällt zudem eine geringe Streubreite der Troponinwerte in der Gruppe der Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung auf.

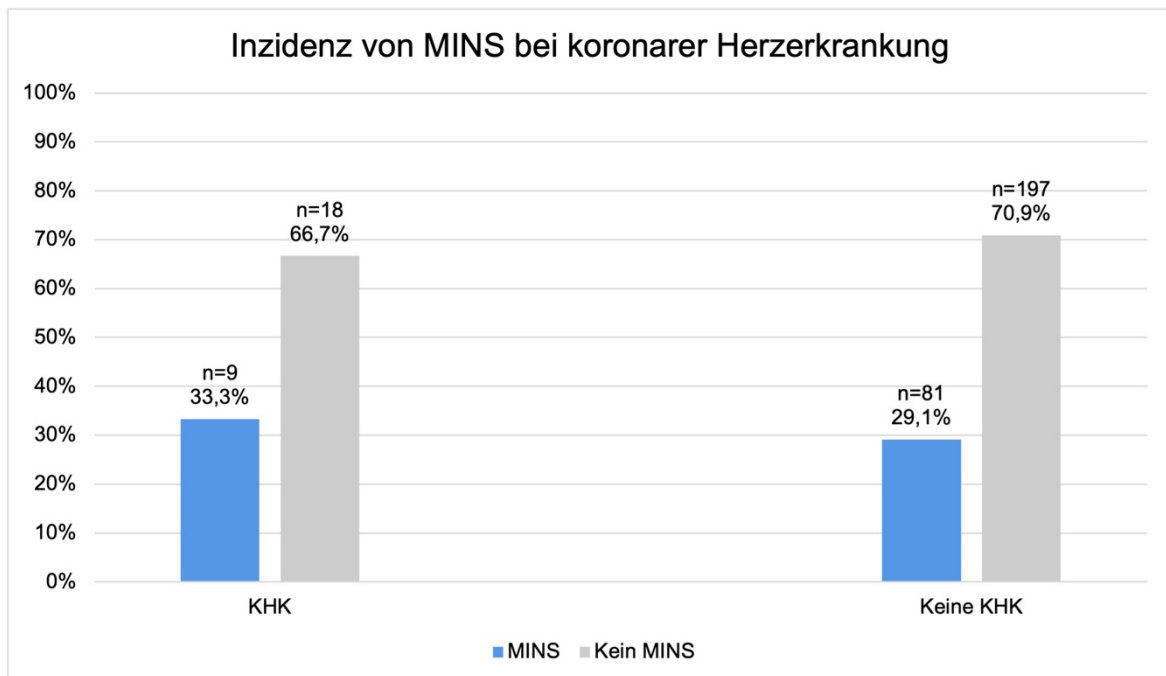


Abbildung 8: Inzidenz von MINS bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung und Personen ohne vorbekannte koronare Herzerkrankung

Auch die Gruppe der Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus stellt eine Subgruppe mit vergleichsweise geringer Stichprobengröße dar (n=45). Die Inzidenz von MINS lag in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau und betrug 28,9% bei Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus und 29,6% bei Personen ohne vorbekannten Diabetes mellitus.

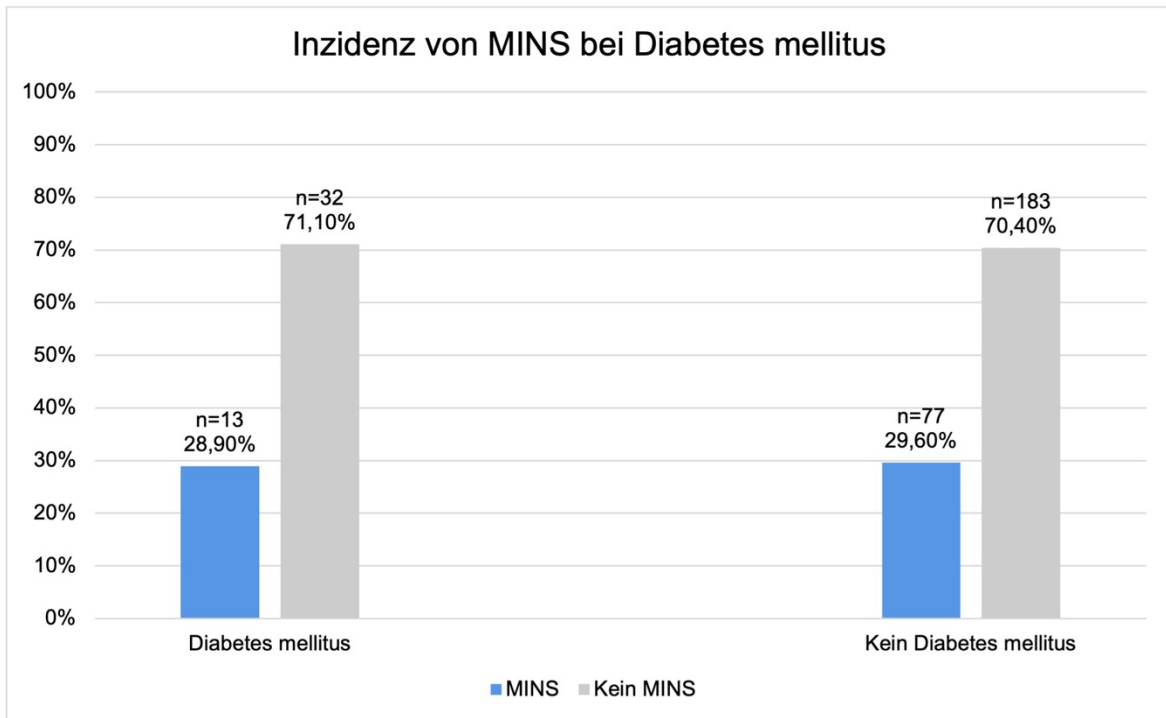


Abbildung 9: Inzidenz von MINS bei Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus und Personen ohne vorbekanntem Diabetes mellitus

Tabelle 4 zeigt Anzahl und Anteil der MINS-Fälle in den unterschiedlichen Subgruppen, aufgetrennt nach der Behandlungsgruppe. Zur Beurteilung des Effektes der Intervention in den entsprechenden Subgruppen enthalten die berichteten OR die Interaktion der Subgruppe mit der Behandlungsgruppe. Statistisch signifikant war ein OR von 3,44 für das Auftreten eines MINS bei Patienten des männlichen Geschlechts in der Interventionsgruppe (95% KI 1,21-9,84, $p=0,021$). Ein OR unter 1 zeigte sich für die Subgruppe der Personen in der Interventionsgruppe, welche bei Studieneinschluss über 75 Jahre alt waren (OR 0,97; 95% KI 0,81-1,04, $p=0,397$). Die höchsten Chancenverhältnisse bestanden bei Personen der Interventionsgruppe, bei welchen eine koronare Herzerkrankung vorbekannt war (OR 6,07; 95% KI 0,95-38,62, $p=0,056$) bzw. ein Diabetes mellitus (OR 3,05; 95% KI 0,7-13,08, $p=0,133$).

Tabelle 4: Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation sowie nach Subgruppe und Behandlungsgruppe

	Kontrollgruppe (Anzahl, (%))		Interventionsgruppe (Anzahl, (%))		OR (95% KI)	p-Wert
	kein MINS	MINS	kein MINS	MINS		
Gesamt	112 (73,7)	40 (26,3)	106 (67,9)	50 (32,0)	1,32 (0,81-2,16)	0,268
Subgruppe						
Geschlecht						
Männlich	76 (76)	24 (24)	57 (60,6)	37 (39,4)	3,44 (1,21 - 9,84)	0,021
Weiblich	36 (69,2)	16 (30,8)	49 (79)	13 (21)		
Vormedikation						
Betablocker	26 (74,3)	9 (25,7)	24 (61,5)	15 (38,5)	1,54 (0,49 - 4,87)	0,460
Keine Betablocker	83 (72,8)	31 (27,2)	80 (69,6)	35 (30,4)		
ACE-Hemmer	22 (73,3)	8 (26,7)	13 (56,5)	10 (43,5)	1,75 (0,49 - 6,29)	0,391
Keine ACE-Hemmer	88 (73,3)	32 (26,7)	91 (69,5)	40 (30,5)		
Vorerkrankungen						
Art. Hypertonie	58 (72,5)	22 (27,5)	43 (59,7)	29 (40,3)	1,75 (0,65 - 4,76)	0,269
Kein art. Hypertonie	53 (74,6)	18 (25,4)	61 (74,4)	21 (25,6)		
KHK	14 (82,4)	3 (17,6)	4 (40)	6 (60)	6,07 (0,95 - 38,62)	0,056
Keine KHK	97 (72,4)	37 (27,6)	100 (69,4)	44 (30,6)		
Diabetes mellitus	24 (80)	6 (20)	8 (53,3)	7 (46,7)	3,05 (0,7 - 13,08)	0,133
Kein Diabetes mellitus	87 (71,9)	34 (28,1)	96 (69,1)	43 (30,9)		
ASA-Status						
2	62 (78,5)	17 (21,5)	68 (73,9)	24 (26,1)		
3 und 4	49 (68,1)	23 (31,9)	37 (59,7)	25 (40,3)	1,12 (0,41 - 3,05)	0,827
Alter						
≤ 75 Jahre	100 (80)	25 (20)	92 (70,8)	38 (29,2)		
> 75 Jahre	12 (44,4)	15 (55,6)	14 (53,8)	12 (46,2)	0,97 (0,81 - 1,04)	0,397
OP-Dauer						
≤ 150 Minuten	55 (78,6)	15 (21,4)	50 (82)	11 (18)		
> 150 Minuten	57 (69,5)	25 (30,5)	56 (58,9)	39 (41,1)	1 (0,996 - 1,004)	0,923

Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation (OR aus Chi-Quadrat-Test) und Sub- und Behandlungsgruppen (OR aus multivariablen Regressionsanalysen, enthalten die Interaktion der Subgruppe mit der Behandlungsgruppe)

Metrische Variablen

Ein t-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der Personen, welche einen MINS entwickelten und der Personen, welche keinen MINS entwickelten. Personen, die keinen MINS entwickelten, waren durchschnittlich 6,92 Jahre jünger (95% KI -9,04-4,81, $p < 0,001$).

Die Operationsdauer zeigte sich mittels Mann-Whitney-U-Test signifikant unterschiedlich zwischen Personen, die einen MINS entwickelten (245,0 Minuten) und jenen, die keinen MINS entwickelten (157,5 Minuten; $p < 0,001$). Die Verteilungen der Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p = 0,393$).

Abbildungen 10 und 11 zeigen die Verteilung der postoperativen Troponinwerte in den Subgruppen der Personen, die älter als 75 Jahre alt waren, sowie für solche, bei welchen ein operativer Eingriff mit einer Dauer über 150 Minuten durchgeführt wurde. In beiden Subgruppen fallen unabhängig von der Behandlungsgruppe höhere Troponinwerte als in der Vergleichsgruppe auf.

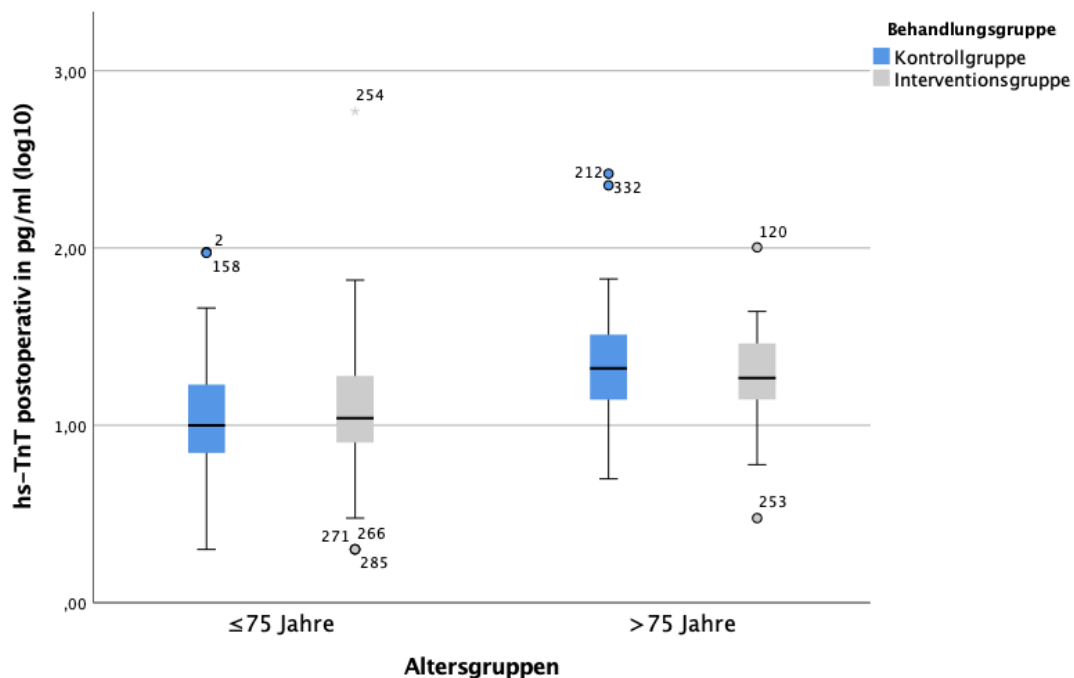


Abbildung 10: Postoperative Troponinwerte nach Altersgruppe und Behandlungsgruppe

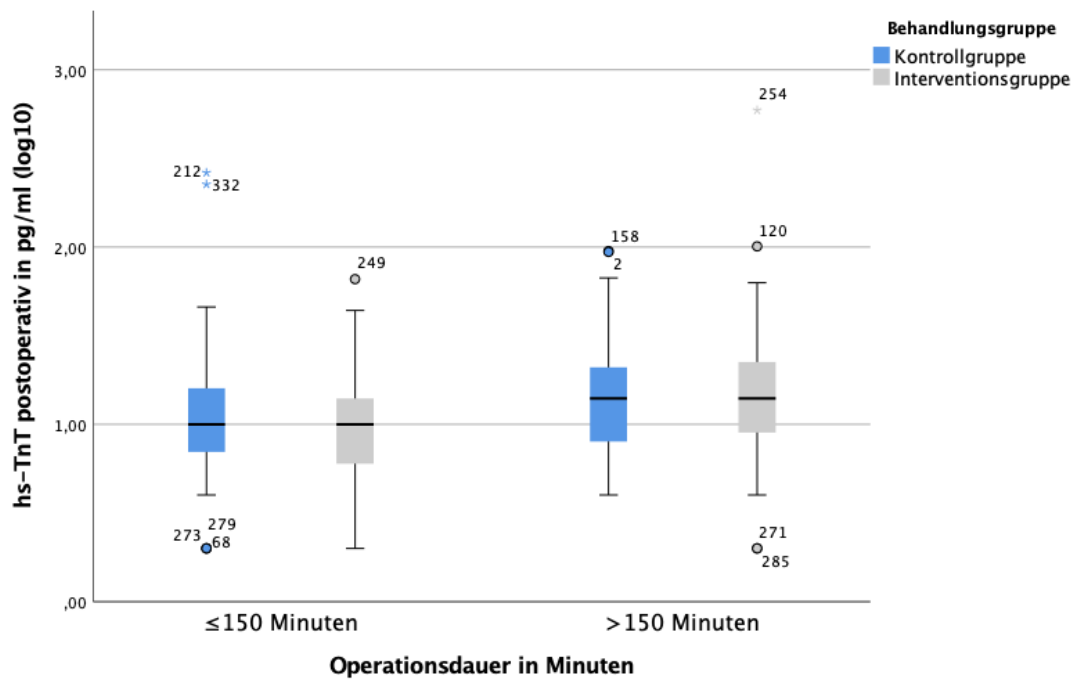


Abbildung 11: Postoperative Troponinwerte nach Dauer der Operation und Behandlungsgruppe

Regressionsmodell

Mittels multivariabler logistischer Regressionen wurde der Effekt von Geschlecht, Alter, Dauer der Operation, Zugehörigkeit zu ASA-Gruppen, das Vorbestehen einer koronaren Herzerkrankung, eines arteriellen Hypertonus oder eines Diabetes mellitus sowie die Einnahme von Betablockern oder ACE-Hemmern auf das Auftreten eines MINS untersucht. Das initiale Modell, dargestellt in Tabelle 5, enthielt die Haupteffekte und 2-Weg-Interaktion mit der Subgruppenvariable.

Tabelle 5: Initiales Regressionsmodell

	OR	95% KI	p-Wert
Behandlungsgruppe	5,32	0,03-954,06	0,53
Männliches Geschlecht	0,67	0,26-1,65	0,38
ASA-Status	1,06	0,43-2,64	0,91
Koronare Herzerkrankung	0,40	0,09-1,85	0,24
Diabetes mellitus	0,72	0,23-2,26	0,57
Arterielle Hypertonie	1,18	0,44-3,16	0,74
Betablocker	0,90	0,31-2,61	0,85
ACE-Hemmer	0,89	0,29-2,76	0,84
Alter bei Studieneinschluss > 75 Jahre	1,12	1,06-1,18	<0,01
OP-Dauer > 150 Minuten	1,01	1-1,01	<0,01
Behandlungsgruppe*Männliches Geschlecht	2,39	0,69-8,4	0,17
Behandlungsgruppe*ASA-Status	1,47	0,43-4,98	0,54
Behandlungsgruppe*Koronare Herzerkrankung	10,67	1,2-94,05	0,03
Behandlungsgruppe*Diabetes mellitus	1,82	0,33-9,87	0,49
Behandlungsgruppe*Arterielle Hypertonie	1,43	0,38-5,52	0,60
Behandlungsgruppe*Betablocker	0,61	0,14-2,67	0,51
Behandlungsgruppe*ACE-Hemmer	0,93	0,18-4,68	0,93
Behandlungsgruppe*Alter bei Studieneinschluss > 75 Jahre	0,97	0,9-1,04	0,34
Behandlungsgruppe*OP-Dauer > 150 Minuten	1,00	1-1,01	0,89

Nach hierarchischer schrittweiser Rückwärtselimination der Terme ergab sich das in Tabelle 6 dargestellte Regressionsmodell, welches auf Ausreißer, Multikollinearität und Linearität des Logits getestet wurde. Es verbleiben die Variablen des Alters, der Operationsdauer sowie das Vorbestehen einer koronaren Herzerkrankung in der Interventionsgruppe. Es ließ sich kein signifikanter Effekt der Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe beobachten.

Tabelle 6: Finales Regressionsmodell

	OR	95% KI	p-Wert
Behandlungsgruppe	1,22	0,68-2,19	0,5
Koronare Herzerkrankung	0,4	0,1-1,57	0,19
Alter bei Studieneinschluss >75 Jahre	1,1	1,06-1,14	<0,01
OP-Dauer > 150 Minuten	1,01	1,003-1,008	<0,01
Behandlungsgruppe*Koronare Herzerkrankung	10,07	1,42-71,65	0,02

Zusammenfassung der Ergebnisse

Unter den 308 beobachteten Patientinnen und Patienten betrug die Inzidenz für das Auftreten eines MINS 29,2% und war in einigen Subgruppen, im Vergleich zur gesamten Studienpopulation, erhöht. Eine statistisch signifikante Erhöhung des OR konnte in der Subgruppe der Personen, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses älter als 75 Jahre alt waren (OR 1,11; 95% KI 1,06-1,16, $p < 0,001$), sowie bei einer Operationsdauer >150 Minuten (OR 1,005; 95% KI 1,002-1,008, $p = 0,002$) beobachtet werden. Das finale Regressionsmodell zur Vorhersage des Auftretens eines MINS enthielt das Alter >75 Jahre bei Studieneinschluss, eine Operationsdauer >150 Minuten sowie das Vorbestehen einer koronaren Herzerkrankung in der Interventionsgruppe.

Das OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, betrug 1,32 (95% KI 0,81-2,16, $p = 0,268$). Bei Patienten des männlichen Geschlechtes in der Interventionsgruppe fiel im Rahmen der Subgruppenanalyse ein signifikant erhöhtes OR für das Auftreten eines MINS auf (OR 3,44; 95% KI 1,21-9,84, $p = 0,021$).

Diskussion

Im Rahmen der IMPROVE-Studie erfolgte der Einschluss von 308 für die hier vorliegenden Untersuchungen betrachteten Patientinnen und Patienten. Anhand präoperativer Blutdruckwerte wurde in der Interventionsgruppe intraoperativ ein personalisierter Blutdruckzielbereich angestrebt. In der Kontrollgruppe erfolgte die Behandlung anhand des Klinikstandards. Prä- und postoperativ erfolgte die Bestimmung des hochsensitiven Troponin T zur Diagnose eines MINS.

In den durchgeführten Untersuchungen konnte MINS als eine häufige postoperative Komplikation beobachtet werden. Insbesondere ein höheres Alter und eine längere Operationsdauer waren mit dem Auftreten eines MINS assoziiert. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS. In der Subgruppe des männlichen Geschlechtes fiel im Rahmen der Subgruppenanalyse ein signifikant erhöhtes OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe auf. Hier ist der einschränkende Charakter der Subgruppenanalyse, insbesondere in Anbetracht des nicht signifikanten Ergebnisses in der Gesamtpopulation, bei der Bewertung dieser Ergebnisse zu berücksichtigen.

Diskussion der Methoden

Die Stärken der vorliegenden Untersuchung ergeben sich insbesondere aus dem prospektiven, randomisierten und interventionellen Studiendesign. Eine Verblindung des ärztlichen Behandlungsteams bezüglich der Studiengruppe war aufgrund der Interventionsbedingungen nicht möglich. Bei Studienteilnehmenden in der Kontrollgruppe waren die Befunde der Langzeitblutdruckmessungen dem Behandlungsteam nicht bekannt.

Aufgrund der Vollständigkeit der erhobenen Troponinwerte ist davon auszugehen, dass ein zum Zeitpunkt der Blutentnahme vorliegender MINS detektiert werden konnte. Zudem wurden hochsensitive Troponinwerte bestimmt. Durch die Verwendung hochsensitiver Tests erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einen bestehenden MINS nachzuweisen (Smilowitz et al., 2019).

Die postoperative Blutentnahme zur Bestimmung der Troponinwerte erfolgte einmalig innerhalb der ersten drei postoperativen Tage, frühestens jedoch 6 Stunden

nach Ende der Operation. Da es in den ersten drei postoperativen Tagen zu einem Anstieg der Inzidenz von MINS kommt, welche anschließend abfällt (Botto et al., 2014), kann nicht ausgeschlossen werden, dass Studienteilnehmende im Anschluss an die postoperative Blutentnahme einen MINS entwickelten, der somit nicht erfasst wurde. Um diese Fälle sicher zu detektieren, wären serielle Troponinmessungen notwendig, welche mindestens bis zum dritten postoperativen Tag fortgeführt werden müssten.

Eine weitere Einschränkung in der Betrachtung der laborchemisch basierten MINS-Diagnostik ist die Tatsache, dass ein postoperativer Anstieg der Troponinwerte nicht zwingend perioperativer Genese sein muss. So kann es auch durch eine Einschränkung der Nierenfunktion oder Infektionskrankheiten bis hin zum septischen Verlauf zu einer Erhöhung der Troponinwerte und somit zur formalen Diagnose eines MINS kommen (Thygesen et al., 2010). In solchen Fällen ist von einer eingeschränkten Einflussmöglichkeit mittels intraoperativer Interventionen auf das postoperative Auftreten eines MINS auszugehen. Differentialdiagnostische Überlegungen zu möglichen anderweitigen Ursachen eines MINS wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Da diese Einschränkung jedoch auch auf bisherige Studien bezüglich der Inzidenz und Mortalität eines MINS zutrifft, ist dennoch von einer prognostischen Relevanz der beobachteten postoperativen Troponinerhöhungen auszugehen.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass auch postoperative Phasen arterieller Hypotonie mit erhöhten Troponinwerten assoziiert sein können (van Lier et al., 2018). Die Studienlage ist diesbezüglich nicht eindeutig. In einer anderen Studie zeigte sich keine Assoziation von postoperativer Hypotonie mit kardiovaskulären Komplikationen (Khanna et al., 2021), wobei hier Myokardinfarkte statt MINS als Endpunkt betrachtet wurden. In der IMPROVE-Studie wurden die intraoperativen Blutdruckzielbereiche in der Interventionsgruppe bis zum Ende des operativen Eingriffes angestrebt, sodass keine Aussage über die postoperative Phase getroffen werden kann. Die Erhebung postoperativer Blutdruckwerte würde die Untersuchung einer möglichen Assoziation von postoperativen Blutdruckwerten mit dem Auftreten eines MINS, sowie zwischen intra- und postoperativer Hypotonie, als eventuellen Störfaktor, ermöglichen. Dies wäre auch in Hinblick auf zukünftige Studien interessant, da bei Bestehen einer Assoziation zwischen postoperativer Hypotonie und MINS

eine Verlängerung des Interventionszeitraumes zur Vermeidung postoperativer Hypotonien zu erwägen ist.

Eine weitere Stärke ist die Anzahl der mittels Langzeitblutdruckmessung erhobenen Blutdruckwerte, sowie das Vorhandensein von Messwerten aus der Nacht, welche zur Berechnung des intraoperativen Blutdruckzielbereiches herangezogen werden konnten. Somit kann der Effekt des so genannten „Weißkittel-Hypertonus“ minimiert und ein möglichst vollständiges Bild der individuellen Blutdruckwerte als Grundlage der Intervention genutzt werden.

Ein Großteil dieser Langzeitblutdruckmessungen wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes und teilweise am Vortag der Operation durchgeführt. Bei 108 der 308 Studienteilnehmenden erfolgte eine ambulante Durchführung. Blutdruckwerte, welche am Operationstag gemessen wurden, sind oft höher als solche, die mit einem größeren zeitlichen Abstand zur Operation erhoben wurden (Drummond et al., 2013). Es stellt sich die Frage, inwiefern eine Langzeitblutdruckmessung während eines stationären Aufenthaltes am Vortag eines operativen Eingriffes mit den Blutdruckwerten in der häuslichen Umgebung korreliert. Optimal wäre das Vorliegen einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung bei allen Teilnehmenden.

Die Definition des individuellen Blutdruckzielbereiches erfolgte auf Basis der automatisierten nichtinvasiven Langzeitblutdruckmessung mit Geräten der Firma Bosch + Sohn, während die intraoperative Blutdrucksteuerung mittels nichtinvasiver Messungen mit Geräten der Firma Dräger oder einer invasiven arteriellen Blutdruckmessung durchgeführt wurde. Ein systematischer Review beschreibt Abweichungen der Messergebnisse in beide Richtungen zwischen automatisierten nichtinvasiven Blutdruckmessungen und invasiven arteriellen Blutdruckmessungen sowie einer nichtinvasiven Standardmessung (meist Quecksilber-Sphygmomanometer) (Kallioinen et al., 2017). Somit lässt sich eine Differenz zwischen angestrebten und tatsächlich erreichten Blutdruckwerten im Rahmen der Intervention nicht ausschließen. Aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen an Blutdruckmessungen im Rahmen einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung, verglichen mit intraoperativem Monitoring, ist eine präoperative Messung und intraoperative Blutdrucksteuerung mit dem gleichen Gerät im klinischen Alltag nicht sinnvoll umzusetzen. Hilfreich wäre deshalb eine Vergleichsuntersuchung der verwendeten Geräte.

Die Erhebung der Vorerkrankungen erfolgte aus dem innerklinischen elektronischen Dokumentationssystem und Narkoseprotokollen, welche im Rahmen der Narkoseaufklärung anhand der Anamnese und vorliegenden Vorbefunden ausgefüllt wurden. Hierbei lässt sich nicht ausschließen, dass die angegebenen Vorerkrankungen unvollständig sind. In der untersuchten Population wurde bei 1,6% der Personen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als Vorerkrankung angegeben. Laut der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegt die Gesamtprävalenz bei 3-10% und steigt ab einem Alter von 70 Jahren auf 15-20% (Lawall et al., 2016).

Eine solche Abweichung zu anderen Untersuchungen ist allerdings nicht bei allen Vorerkrankungen zu beobachten. Für die arterielle Hypertonie wird von einer 12-Monats-Prävalenz von 31,8% ausgegangen, welche ab einem Alter von 65 Jahren auf 63,8% ansteigt (Neuhauser et al., 2017). Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Prävalenz von 49,4% fällt in diese Spanne. Auch die beobachtete Prävalenz der koronaren Herzerkrankung, welche bei 8,8% lag, ähnelt der in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen koronaren Herzerkrankung angegebenen Lebenszeitprävalenz von 9,3%.

Insgesamt lässt sich bei der Erhebung der Vorerkrankungen aus der innerklinischen Dokumentation und den Narkoseprotokollen nicht ausschließen, dass eine Vorerkrankung durch Patientinnen und Patienten vergessen und nicht angegeben wird. Hier wäre von einer Verbesserung durch die Einführung und flächendeckende Nutzung der elektronischen Patientenakte auszugehen.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass die notwendige Größe der Studienpopulation der IMPROVE-Studie für das kombinierte primäre Outcome aus postoperativer kognitiver Dysfunktion und postoperativem Delir festgelegt wurde. Die hier durchgeführten Analysen bezüglich MINS in der Gesamtpopulation und den Subgruppen wurden bezüglich der statistischen Power in der Planung nicht berücksichtigt und im Anschluss an die Datenerhebung festgelegt. Aufgrund dessen, und aufgrund der Natur einer Subgruppenanalyse, sind die berichteten Ergebnisse zur möglichen Hypothesengenerierung zu verstehen.

Zusammenfassend ist das prospektive, randomisierte und interventionelle Studiendesign der vorliegenden Untersuchung, sowie die regelhafte Bestimmung

eines prä- und postoperativen Troponinwertes bei allen Teilnehmenden, als methodisch hochwertig einzustufen. Für zukünftige Untersuchungen wäre die Planung einer ausreichenden Fallstärke erforderlich. Methodische Verbesserungen könnten durch die vermehrte Durchführung ambulanter Langzeitblutdruckmessungen und eine möglichst vollständige Erhebung der Vorerkrankungen und Risikofaktoren erreicht werden.

Diskussion der Ergebnisse

Diskussion der Ergebnisse in der Gesamtpopulation

Die beobachtete Inzidenz von MINS unterscheidet sich je nach Studiendesign erheblich. Studien, in denen nicht bei allen Teilnehmenden ein Troponinwert erhoben wurde, berichten niedrige Inzidenzen von beispielsweise 0,8% (House et al., 2016) oder 2,3% (Walsh et al., 2013). In Studien, in welchen bei allen Teilnehmenden ein Troponinwert erhoben wurde, zeigt sich dennoch eine ausgeprägte Variabilität. Eine prospektive Kohortenstudie mit 15065 Teilnehmenden, welche sich einer Operation in Regionalanästhesie oder Vollnarkose unterzogen, zeigte eine Inzidenz von 8,0% (Botto et al., 2014). In einer Beobachtungsstudie mit 300 Teilnehmenden zeigte sich eine Inzidenz von 30% nach großen nicht-kardiochirurgischen Operationen (Hallqvist et al., 2016). Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Inzidenz liegt, verglichen mit der bisherigen Literatur, mit 29,2% im oberen Bereich. Ein möglicher Einflussfaktor ist das mittels der Einschlusskriterien selektierte Risikokollektiv aus älteren und vorerkrankten Personen, welche sich längeren operativen Eingriffen in Vollnarkose unterzogen. Limitierend sind zudem die oben genannten methodischen Aspekte bezüglich der Zeitpunkte der Blutentnahme und möglicher anderweitiger Ursachen erhöhter Troponinwerte zu berücksichtigen.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlungsgruppe und dem Auftreten eines MINS beobachtet werden. Das Chancenverhältnis für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe betrug 1,32 (95% KI 0,81-2,16, $p=0,268$). Es konnte insgesamt keine Gültigkeit der Alternativhypothese (H1) beobachtet werden, weshalb H0 beizubehalten ist. Die Hypothese, dass ein personalisiertes intraoperatives Blutdruckmanagement basierend auf dem präoperativen Blutdruckprofil – im Vergleich zu Routine-Blutdruckmanagement – die Inzidenz von

postoperativer myokardialer Schädigung (definiert anhand von Troponin T) reduziert, konnte nicht bestätigt werden.

Insgesamt liegen nur wenige randomisierte Interventionsstudien zu den Auswirkungen einer personalisierten intraoperativen Blutdrucksteuerung vor, und noch weniger Studien, in denen MINS als Outcome definiert wurde. Die zwei folgenden Interventionsstudien untersuchen den Effekt der Blutdrucksteuerung zur Organprotektion am Beispiel der Nierenfunktion.

In einer randomisierten Interventionsstudie an 678 Teilnehmenden, welche mindestens 65 Jahre alt waren und eine vorbekannte arterielle Hypertonie hatten, wurden drei unterschiedliche arterielle Mitteldruckzielwerte während eines operativen Eingriffes am Gastrointestinaltrakt angestrebt (Wu et al., 2017). Ein Mitteldruckziel von 80-95 mmHg war mit einer signifikanten Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit einer akuten Nierenschädigung assoziiert. Für die Gruppe mit den höchsten angestrebten Blutdruckwerten (96-110 mmHg) ließ sich kein Vorteil beobachten.

In einer weiteren randomisierten Interventionsstudie unter 776 Teilnehmenden im septischen Schock wurde ein Mitteldruckziel von 65-70 mmHg mit einem Zielbereich von 80-85 mmHg verglichen (Asfar et al., 2014). In der Subgruppe der Teilnehmenden mit vorbekannter arterieller Hypertonie kam es in der Gruppe mit höherem Mitteldruckziel zu einer Reduktion der Dialysepflichtigkeit, welche jedoch nicht mit einem Mortalitätsunterschied einherging.

Insbesondere für Personen mit arterieller Hypertonie erscheint das Anstreben eines Mitteldruckes oberhalb der häufig standardisiert angestrebten 65 mmHg Vorteile hinsichtlich der renalen Organprotektion aufzuweisen. In beiden Studien erfolgte keine personalisierte Festlegung der Zielwerte, sodass nicht auszuschließen ist, dass teilweise Blutdruckzielwerte oberhalb oder unterhalb der für die jeweiligen Personen üblichen Werte angestrebt wurden. Zudem verbleibt die Frage, inwiefern sich diese Ergebnisse auf myokardiale Schädigungen übertragen lassen.

2021 wurden in einer Interventionsstudie verschiedene Blutdruckzielbereiche hinsichtlich ihrer Auswirkung auf postoperative Organdysfunktion verglichen (Wanner et al., 2021). Eingeschlossen wurden 458 Personen mit kardiovaskulärem Risikoprofil, welche sich großen nicht-herzchirurgischen Operationen unterzogen. Nach Randomisierung in eine Gruppe mit intraoperativem MAD-Ziel von ≥ 75 mmHg oder

≥ 60 mmHg wurde ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus einem signifikanten Troponinanstieg, schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse und akuter Nierenschädigung untersucht. Es erfolgte eine Bestimmung von hs-Troponin I und des B-Typ natriuretischen Peptides bei allen Teilnehmenden. In der Interventionsgruppe kam es zu signifikant weniger IOH-Episoden. Dennoch konnte keine signifikante Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS an Tag 0-3 festgestellt werden (absolute Risikoreduktion -4,4%, 95% KI -11% - +2,5%).

Da ein allgemeines Anstreben höherer intraoperativer Blutdruckwerte nicht zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen führte, postulieren die Autorinnen und Autoren weiterführende Untersuchungen bezüglich personalisierter Blutdruckzielwerte.

Eine Studie, die bezüglich der Intervention mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist, untersuchte die Auswirkungen eines personalisierten intraoperativen Blutdruckmanagements, verglichen mit dem üblichen Management, auf das Auftreten postoperativer Organdysfunktionen (Futier et al., 2017). Eingeschlossen wurden 298 Personen mit erhöhtem perioperativem Risiko. Ein therapeutisches Einschreiten erfolgte in der Kontrollgruppe bei einem Abfall des systolischen Blutdruckes auf ≤ 80 mmHg oder um $>40\%$, verglichen mit den individuellen Ausgangswerten. In der Interventionsgruppe wurde ein systolischer Zielwert von $\pm 10\%$ der Ausgangswerte angestrebt. Der systolische Blutdruck der Interventionsgruppe betrug durchschnittlich 6,5 mmHg mehr als in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine absolute Risikoreduktion des primären kombinierten Endpunktes um 14% in der Interventionsgruppe. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt verschiedener Organdysfunktionen und einer systemischen Inflammationsreaktion handelt. Es erfolgte keine standardisierte Erhebung von Troponinwerten, sodass eine myokardiale Organdysfunktion, definiert als Ischämie oder Infarkt, nur bei einem Studienteilnehmer festgestellt wurde. Trotz des Verzichtes auf eine Langzeitblutdruckmessung, handelt es sich hier um ein ähnliches Studiendesign, insbesondere bei Betrachtung der Intervention mittels Gabe von intervenöser Flüssigkeit und Katecholaminen. Die Aussagekraft bezüglich der Auswirkungen der Intervention auf das Auftreten eines MINS ist aufgrund der unzureichenden Erhebung von Troponinwerten und der hierdurch deutlich reduzierten Inzidenz eingeschränkt.

Dennoch liefert diese Interventionsstudie Hinweise auf eine mögliche Organprotektion mittels personalisierter perioperativer Blutdrucksteuerung.

In der vorliegenden Untersuchung betrug das OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe 1,32 (95% KI 0,81-2,16, $p=0,268$). Trotz nicht erreichter statistischer Signifikanz werfen die Ergebnisse die Frage auf, warum es in der Interventionsgruppe zu einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS kommen könnte. Eine Theorie wäre, dass die höheren intraoperativen Blutdruckwerte zur Entstehung beitragen könnten. Ein pauschales Anstreben höherer intraoperativer Blutdruckwerte scheint nicht zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte zu führen (Wanner et al., 2021). In einer Beobachtungsstudie mit über 100.000 Teilnehmenden ergab sich eine U-förmige Kurve für die Beziehung zwischen intraoperativem Blutdruck und postoperativer Mortalität (Mascha et al., 2015). Während die Vermeidung intraoperativer Hypotonie zu einer Abnahme der Mortalität führt, kommt es im Bereich hoher Blutdruckwerte zu einer ansteigenden Mortalität. Für MINS fehlen entsprechende Daten, sodass die Auswirkung hoher intraoperativer Blutdruckwerte auf die Inzidenz eines MINS noch unklar ist.

Alternativ ließe sich postulieren, dass nicht nur die Blutdruckwerte an sich, sondern auch die in der Interventionsgruppe angewendeten therapeutischen Maßnahmen an einem vermehrten Auftreten eines MINS beteiligt sein könnten.

Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass sich nach Katecholamintherapie mit Aktivierung von Alpha-Adrenozeptoren eine myokardiale Schädigung und eine linksventrikuläre Dysfunktion beobachten lassen (Weil et al., 2018). Es besteht also die Möglichkeit, dass der vermehrte Einsatz von Katecholaminen in der Interventionsgruppe zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS beiträgt. Allerdings wurden in den experimentellen Untersuchungen sehr hohe Katecholamindosierungen gewählt und systolische Blutdruckwerte von 192 mmHg erreicht. Inwiefern sich eine niedrigdosierte Katecholamintherapie auf myokardiale Schädigung auswirkt, ist nicht ausreichend erforscht.

Zusammenfassend ist die aktuelle Studienlage unzureichend, um den Effekt einer personalisierten intraoperativen Blutdrucksteuerung auf das Auftreten eines MINS abschließend zu beurteilen. Das Anstreben intraoperativer Blutdruckwerte oberhalb

der oft verwendeten 65mmHg scheint, insbesondere bei Personen mit vorbekannter arterieller Hypertonie, Vorteile hinsichtlich der Organprotektion aufzuweisen, wobei sich die Ergebnisse bezüglich einer renalen Organprotektion nicht einfach auf die myokardiale Organprotektion übertragen lassen. Eine Interventionsstudie zeigte eine Reduktion des kombinierten Endpunktes verschiedener postoperativer Organdysfunktionen bei Verwendung personalisierter intraoperativer Blutdruckzielbereiche. Die direkte Übertragbarkeit auf das Auftreten von MINS ist auch hier eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese, dass ein personalisiertes intraoperatives Blutdruckmanagement basierend auf dem präoperativen Blutdruckprofil – im Vergleich zu Routine-Blutdruckmanagement – die Inzidenz von postoperativer myokardialer Schädigung (definiert anhand von Troponin T) reduziert, nicht bestätigt werden.

Diskussion der Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse dienen der Generierung von Hypothesen für nachfolgende Untersuchungen.

Die Auswahl der Subgruppen orientierte sich an vorhandenen Daten bezüglich Risikokollektiven für die Entwicklung eines MINS. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich passend zur bestehenden Studienlage für fast alle Subgruppen eine erhöhte Inzidenz für MINS, verglichen mit der Inzidenz in der Gesamtpopulation. Lediglich in der Subgruppe der Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus lag die Inzidenz mit 28,9% minimal unterhalb der Inzidenz von 29,2% in der Gesamtpopulation. Die höchste Inzidenz betrug 50,9% und trat in der Gruppe der Studienteilnehmenden auf, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 75 Jahre alt waren. Auch eine längere Operationsdauer war mit einer erhöhten Inzidenz für MINS (36,2%) vergesellschaftet. Studienteilnehmende, die kein MINS entwickelten, waren durchschnittlich 6,92 Jahre jünger (95% KI -9,04 bis -4,81, $p < 0,001$) und das Kollektiv derjenigen Studienteilnehmenden, die ein MINS entwickelten, zeigte eine deutlich längere Operationsdauer (245,0 Minuten), verglichen mit Personen, die kein MINS entwickelten (157,5 Minuten; $p < 0,001$). Die Bedeutung des Alters und der Operationsdauer in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS werden zudem durch das Regressionsmodell unterstützt, in welchem beide Variablen

statistisch signifikant waren. Jedoch müssen hier die sehr niedrigen OR von 1,01 (95% KI 1,003-1,008) bei einer Operationsdauer >150 Minuten und 1,1 (95% KI 1,06-1,14) bei einem Alter >75 Jahre berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit bisherigen Studienergebnissen, die ein erhöhtes Alter und eine längere Operationsdauer als Risikofaktoren für das Auftreten eines MINS beschreiben (Abbott et al., 2017; Ahuja et al., 2020).

Ein möglicher hinter dieser Beobachtung stehender Mechanismus wäre das Auftreten eines MINS im Rahmen der physiologischen Reaktion auf chirurgische Stressoren wie Gewebeschädigung (Brooker & Turan, 2023). Im Rahmen dieser Stressreaktion kommt es zu einer erhöhten Freisetzung körpereigener Katecholamine im Rahmen der erhöhten Sympathikusaktivierung, welche wiederum zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf- und Sauerstoffversorgung des Myokards führen und somit ein MINS auslösen kann. Das Ausmaß dieser Stressreaktion würde mit Invasivität und Dauer der Operation zunehmen.

Insgesamt bestätigen sich ein höheres Alter und eine längere Operationsdauer als relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines MINS.

Auch in der Subgruppe der Personen mit arterieller Hypertonie war die Inzidenz mit 33,6% erhöht. Dies kann, wie bereits aufgeführt, beispielsweise vor dem Hintergrund einer Verschiebung des Autoregulationsbereiches hin zu höheren Blutdruckwerten und einer hierdurch bedingten Minderperfusion im Bereich der üblicherweise intraoperativ angestrebten Blutdruckwerte eingeordnet werden.

Auch weitere Subgruppen mit einer höheren Inzidenz von MINS als die gesamte Studienpopulation, etwa männliche Patienten (31,4%) oder Personen mit einer vorbestehenden Medikation mit Betablockern (32,4%), ACE-Hemmern (34%) oder einem präoperativen ASA-Status der Gruppen 3 oder 4 (35,8%), decken sich mit der bisherigen Evidenz (Abbott et al., 2017; Ahuja et al., 2020; Botto et al., 2014). Die Ursachen hierfür sind bisher nicht ausreichend untersucht.

Bewertung der Studienintervention in den Subgruppen

Ein statistisch signifikanter positiver Effekt der personalisierten Festlegung eines intraoperativen Blutdruckzielbereiches anhand des individuellen Blutdruckprofils auf das postoperative Auftreten von MINS konnte in keiner Subgruppe nachgewiesen werden. Passend zum Ergebnis in der Gesamtpopulation zeigten sich auch für die meisten Subgruppen erhöhte OR für das Auftreten eines MINS in der

Interventionsgruppe. Abgesehen von der Subgruppe des männlichen Geschlechts (OR 3,44; 95% KI 1,21-9,84, $p=0,021$) erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz. Mögliche Mechanismen, die hinter einer Erhöhung des OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe bei männlichen Studienteilnehmern stehen könnten, sind unklar.

In der Subgruppe der Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung zeigte sich mit 33,3% eine höhere Inzidenz von MINS, verglichen mit einer Inzidenz von 29,1% unter Personen, bei denen keine koronare Herzerkrankung vorbekannt war. Adjustiert für die Interventionsgruppe beträgt das OR für das Auftreten eines MINS bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung 0,56 (95% KI 0,15-2,07, $p=0,386$). Dieses Ergebnis ist am ehesten vor dem Hintergrund des deutlich erhöhten Chancenverhältnisses für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe zu werten, in welcher intraoperativ ein personalisiertes Mitteldruckziel angestrebt wurde. Eine generell reduzierte Auftretenswahrscheinlichkeit von MINS bei vorbekannter koronarer Herzerkrankung erscheint pathophysiologisch nicht plausibel. Das OR für das Auftreten eines MINS für Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung in der Interventionsgruppe war mit 6,07 (95% KI 0,95-38,62, $p=0,056$) deutlich erhöht. Die Inzidenz für MINS unter Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung in der Interventionsgruppe betrug 60%. Auch das erstellte Regressionsmodell zur Vorhersage des Auftretens eines MINS zeigt ein deutlich erhöhtes OR von 10,07 für Personen der Interventionsgruppe mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung (95% KI 1,42-71,65, $p=0,02$).

Allerdings handelte es sich hierbei um die kleinste der untersuchten Subgruppen. Insgesamt war nur bei 10 Studienteilnehmenden in der Interventionsgruppe und 17 Studienteilnehmenden in der Kontrollgruppe eine koronare Herzerkrankung als Vor-erkrankung dokumentiert. Dennoch stellt sich die Frage nach möglichen Mechanismen, die zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von MINS bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung führen könnten, wenn intraoperativ ein personalisiertes Mitteldruckziel angestrebt wird.

Bei Bestehen einer koronaren Herzerkrankung ist die Zunahme der Perfusion durch die Gefäßerkrankung limitiert. Mit zunehmender Katecholaminlast steigt der myokardiale Sauerstoffbedarf, welcher bei eingeschränkter Perfusion nicht adäquat gedeckt werden kann (Brooker & Turan, 2023). Hierdurch kann es zum Auftreten einer

Ischämie und somit zur Entstehung eines MINS kommen. Personen mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung könnten deshalb empfindlicher auf den intraoperativen Einsatz von Katecholaminen zum Erreichen der Zielblutdruckwerte reagieren.

Auch in der Subgruppe der Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus war die Inzidenz von MINS in der Interventionsgruppe mit 46,7% höher als in anderen Subgruppen. Das OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe betrug 3,05 (95% KI 0,7-13,08, $p=0,133$). Das für die Behandlungsgruppe adjustierte OR für das Auftreten eines MINS betrug 0,64 (95% KI 0,24-1,7, $p=0,371$). Weder aufgrund bisheriger Studien noch aufgrund pathophysiologischer Grundlagen bestehen Hinweise auf eine verringerte Vulnerabilität von Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus gegenüber MINS. Ähnlich wie in der Subgruppe der Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung handelte es sich um eine kleinere Subgruppe, bestehend aus insgesamt 45 Personen, von denen lediglich 15 der Interventionsgruppe zugeteilt waren.

Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass eine genaue Selektion der Patientinnen und Patienten erforderlich ist, um unerwünschte Ereignisse in vulnerablen Subgruppen zu vermeiden. Für das Anstreben eines personalisierten Blutdruckzielbereiches zur Vermeidung des postoperativen Auftretens von MINS konnte, insbesondere bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, kein Vorteil beobachtet werden. Zur weiter Einordnung sind Untersuchungen mit adäquater Fallzahl erforderlich.

Interessanterweise ergibt sich auch in der Subgruppe der Personen mit vorbekannter arterieller Hypertonie kein Hinweis auf einen Vorteil des hier durchgeführten personalisierten hämodynamischen Managements. Andere Untersuchungen zeigten bereits, dass sich durch ein pauschales Anstreben höherer intraoperativer Blutdruckwerte für dieses Kollektiv keine Reduktion des Auftretens myokardialer Schädigung erzielen ließ. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 4576 Teilnehmenden wurden Blutdruckgrenzwerte, bei deren Unterschreiten das Risiko des Auftretens einer myokardialen Schädigung zunimmt, zwischen Personen mit und ohne vorbestehende arterielle Hypertonie verglichen (Cohen et al., 2022). Diese zeigten sich bei Personen mit chronischer arterieller Hypertonie nicht signifikant erhöht,

sodass sich hieraus kein Vorteil höherer intraoperativer Blutdruckzielwerte bei vorbekannter arterieller Hypertonie ableiten lässt. Die Frage, inwiefern ein personalisiertes hämodynamisches Management sinnvoll ist, muss in weiterführenden und adäquat gepowerten Studien untersucht werden.

Die beobachteten Inzidenzen von MINS, welche in fast allen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation erhöht waren, decken sich mit der bisherigen Studienlage bezüglich bekannter Risikofaktoren. Insbesondere ein höheres Alter und eine längere Operationsdauer können als Risikofaktoren unterstrichen werden. Insgesamt lässt sich kein positiver Effekt der Intervention bei Studienteilnehmenden mit erhöhter Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS ableiten. Es lässt sich nicht ausschließen, dass bestimmte Subgruppen vulnerabel auf Interventionen zum Erreichen höherer intraoperativer Blutdruckwerte reagieren. Die entsprechenden Subgruppen waren jedoch sehr klein, sodass Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen erforderlich sind. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist der explorative Charakter der Subgruppenanalyse zu beachten. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des statistisch nicht signifikanten Effektes in der Gesamtpopulation.

Ausblick und in Durchführung befindliche Studien

Aktuell befindet sich die IMPROVE-multi Studie (Bergholz et al., 2022, NCT05416944) in Durchführung. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische Studie mit 1272 Teilnehmenden mit ähnlicher Intervention wie in der ursprünglichen IMPROVE Studie. Trotz eines jüngeren Mindestalters für den Einschluss von 45 Jahren wurde ein verstärkter Fokus auf die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren gelegt. So werden Personen eingeschlossen, welche beispielsweise an einer verminderten Belastbarkeit, Einschränkung der Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, koronaren Herzerkrankung, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder an einem Diabetes mellitus leiden.

In der hier vorliegenden Arbeit war beispielsweise die Anzahl der Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung mit $n=27$ sehr niedrig. Durch die angepassten Einschlusskriterien und die deutlich größere geplante Studienpopulation ist mit einer größeren Anzahl entsprechender Patientinnen und Patienten zu rechnen. Hierdurch gewinnen die Ergebnisse bezüglich einer möglichen Auswirkung der Intervention

auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS in diesem Kollektiv an Aussagekraft.

Eine Bestimmung der Troponinwerte ist bei allen Studienteilnehmenden präoperativ sowie an den postoperativen Tagen 1, 2, 3 und 7 geplant, sodass von einer noch höheren Sensitivität für die Detektion eines MINS zu ausgehen ist.

Die Auswirkung einer strengen intraoperativen Blutdrucksteuerung auf postoperative Organdysfunktion, einschließlich MINS, werden in der laufenden GUARDIAN Studie (Tight Perioperative Blood Pressure Management to Reduce Serious Cardiovascular, Renal and Cognitive Complications - NCT0488480) untersucht. Hierbei wird allerdings keine personalisierte Blutdrucksteuerung durchgeführt, sondern in der Interventionsgruppe generell ein Mitteldruck von mindestens 85 mmHg angestrebt. Dies liegt deutlich oberhalb der oft als Untergrenze angewendeten 65 mmHg. Die Zielwerte werden primär mittels Katecholamintherapie mit Noradrenalin und Phenylephrin erreicht und mit Routinemanagement in der Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich sieht das Studienprotokoll eine Pausierung bestimmter antihypertensiver Medikamente am Operationstag in der Interventionsgruppe vor. Insgesamt sollen 6254 Teilnehmende rekrutiert werden, die mindestens 45 Jahre alt sind, der ASA-Gruppe 2-4 angehören und deren operativer Eingriff mit einer Dauer von mindestens 120 Minuten geplant ist. Weiteres Einschlusskriterium ist die Einnahme mindestens eines antihypertensiven Medikaments. Darüber hinaus muss ein weiterer Risikofaktor erfüllt sein. Hierzu gehören beispielsweise Vorerkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Myokardiale Schädigung wird als Endpunkt betrachtet. In der zuvor durchgeführten Machbarkeitsstudie (Li et al., 2023) wurde bei allen Teilnehmenden an den ersten drei postoperativen Tagen ein hochsensitives Troponin bestimmt.

Auch wenn keine personalisierte intraoperative Blutdrucksteuerung erfolgt, handelt es sich dennoch um eine große, randomisierte Studie, welche in einem Risikokollektiv die Auswirkung einer strengen Hypotonievermeidung auf das Auftreten postoperativer Organdysfunktion, einschließlich MINS, untersucht.

Seit Januar 2024 läuft die Rekrutierungsphase einer großen randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie, welche die Auswirkungen einer personalisierten intraoperativen Blutdrucksteuerung auf einen kombinierten Endpunkt aus postoperativer

Sterblichkeit und Organdysfunktionen untersucht (Chung et al., 2024). Es sollen 1896 Personen mit deutlich erhöhtem präoperativem Risiko in 5 verschiedenen Kliniken in Südkorea eingeschlossen werden. Die geplante Operationsdauer beträgt mindestens 120 Minuten. Als Risikokollektiv werden Personen bezeichnet, die mindestens 65 Jahre alt sind oder mindestens 45 Jahre alt sind und unter bestimmten Vorerkrankungen, einschließlich koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit, leiden. Verglichen wird die Interventionsgruppe, in welcher intraoperativ ein MAD und systolischer Blutdruck angestrebt werden, welche nicht mehr als 20% vom Ausgangswert abweichen, mit einer Kontrollgruppe, in welcher ein MAD von mindestens 65 mmHg und ein systolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg angestrebt werden.

Interessant ist hierbei, dass als individueller Ausgangswert der Mittelwert aller Werte vom Vortag der Operation bis zum Morgen des Operationstages verwendet wird. Es wird also bewusst auf die Nutzung der Blutdruckwerte am Morgen des Operationstages und in der Narkoseeinleitung verzichtet und auf multiple Werte zurückgegriffen.

Als primärer Endpunkt wird ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, neuer oder verschlimmter kongestiver Herzinsuffizienz, ungeplanter koronarer Revaskularisation und akuter Nierenschädigung innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrachtet. Myokardiale Schädigung wird nicht gesondert betrachtet und es finden keine standardisierten Troponinmessungen statt, sodass mit einer deutlich reduzierten Aussagekraft bezüglich des Auftretens von MINS zu rechnen ist. Aufgrund der Einschlusskriterien ist mit einem höheren Anteil an Personen mit koronarer Herzerkrankung zu rechnen, was gesonderte Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen einer personalisierten intraoperativen Blutdrucksteuerung in diesem Kollektiv ermöglicht.

Neben dem arteriellen Mitteldruck werden aktuell weitere Parameter wie beispielsweise der Herzindex im Kontext des personalisierten intraoperativen hämodynamischen Managements untersucht. In einer post-hoc Analyse einer randomisierten Interventionsstudie zeigte sich eine reduzierte Auftretenswahrscheinlichkeit eines MINS bei Durchführung eines personalisierten hämodynamischen Managements, verglichen mit Routinemanagement (RR 0,33; 95% KI 0,11 – 0,99, p=0,036) (Kouz

et al., 2022). Hierfür wurden 180 Teilnehmende randomisiert. Im Rahmen des personalisierten Managements erfolgte die Steuerung anhand des Herzindex, wobei der präoperativ am Vortag gemessene Wert intraoperativ angestrebt wurde. In der Kontrollgruppe wurde ein arterieller Mitteldruck zwischen 65 und 90 mmHg angestrebt. Für alle in die Analyse eingeschlossenen Teilnehmenden lagen Troponinwerte vor, sodass davon auszugehen ist, dass ein vorliegender MINS detektiert wurde. Zwar liefert diese Untersuchung Hinweise auf Vorteile bezüglich der Vermeidung eines MINS durch personalisiertes hämodynamisches Management, jedoch erfolgte die Steuerung anhand des Herzindex und nicht anhand des arteriellen Blutdruckes. Zudem handelt es sich hierbei um eine post-hoc Analyse.

Eine multizentrische Studie vergleicht unter 318 Teilnehmenden ein personalisiertes hämodynamisches Management, welches auch anhand des Herzindex gesteuert wurde, verglichen mit der lokalen Standardtherapie während großer abdominalchirurgischer Eingriffe und während der ersten 8 Stunden postoperativ (Funcke et al., 2024). Der primäre zusammengesetzte Endpunkt bestand aus 23 postoperativen Komplikationen einschließlich Tod, Myokardinfarkt und myokardialer Schädigung. Das Chancenverhältnis für das Auftreten des primären Endpunktes in der Interventionsgruppe war erhöht (OR 1,87; 95% KI 1,03-3,39, $p = 0,038$). Eine gesonderte Untersuchung der Auftretenswahrscheinlichkeiten eines MINS erfolgte aufgrund sehr geringer Fallzahlen ($n=7$) nicht. Hier kann aufgrund nicht erfolgter routinemäßiger Troponinmessungen von unerkannten Fällen ausgegangen werden. Auch wenn hier keine spezifische Aussage zur Auswirkung des personalisierten intraoperativen Managements auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von MINS getroffen werden kann, zeigt die Studie doch, wie viele Unklarheiten in Bezug auf optimale personalisierte intraoperative hämodynamische Steuerung bestehen.

Eine weitere ausstehende Arbeit, welche ein personalisiertes hämodynamisches Management anhand des Herzzeitvolumens verglichen mit dem üblichen Management untersucht, ist die Optimise II Studie (Edwards et al., 2019). Seit 2017 erfolgt die Untersuchung unter 2502 Personen mit erhöhtem Risiko, definiert anhand eines Alters von mindestens 65 Jahren und einer ASA-Klassifikation ≥ 2 während einer mindestens 90 Minuten andauernden Operation des Gastrointestinaltraktes. Neben dem primären Endpunkt der postoperativen Wundinfektionen ist eine Erhebung der

Inzidenz von MINS geplant, wobei auch hier keine standardisierte Bestimmung der Troponinwerte erfolgen soll.

Zusammenfassend befinden sich mehrere große, multizentrische, randomisierte Interventionsstudien in Durchführung, welche teils ein personalisiertes intraoperatives hämodynamisches Management anhand des Blutdruckes oder des Herzzeitvolumens und teils ein generelles Anstreben höherer intraoperativer Blutdruckwerte untersuchen. In mehreren Studien sind serielle Troponinbestimmungen geplant, so dass von einer erhöhten Sensitivität bei der Detektion eines MINS ausgegangen werden kann. Insgesamt sind durch die Einschlusskriterien mehr Teilnehmende mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Dysfunktionen, einschließlich MINS, zu erwarten sowie mehr Teilnehmende mit relevanten Vorerkrankungen wie einer koronaren Herzerkrankung und einem Diabetes mellitus.

Zusammenfassung

MINS (aus dem Englischen „myocardial injury after noncardiac surgery“) ist eine häufige, durch Minderperfusion der Herzmuskelzellen verursachte, postoperative Komplikation, welche mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität einhergeht. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich das Anstreben eines personalisierten intraoperativen Blutdruckzielbereiches mittels einer präoperativen Langzeitblutdruckmessung auf das postoperative Auftreten von MINS auswirkt. 29,2% der 308 untersuchten Personen entwickelten einen MINS. Personen, die bei Studieneinschluss >75 Jahre alt waren oder eine Operationsdauer >150 Minuten aufwiesen, hatten ein erhöhtes OR für das Auftreten eines MINS. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt der Intervention. Das OR für das Auftreten eines MINS in der Interventionsgruppe betrug 1,32 (95% KI 0,81-2,16, $p=0,268$). In keiner der untersuchten Subgruppen konnte ein statistisch signifikanter positiver Effekt der Intervention beobachtet werden. Mehrere große randomisierte Interventionsstudien untersuchen aktuell die Auswirkungen eines personalisierten intraoperativen hämodynamischen Managements auf das Auftreten postoperativer Organdysfunktionen, einschließlich MINS.

MINS (myocardial injury after noncardiac surgery) is a common postoperative complication, caused by reduced perfusion of the myocardium, which is associated with a significantly increased mortality. This dissertation investigated the effect of targeting a personalized intraoperative blood pressure range, derived from a preoperative 24-hour blood pressure measurement, on the postoperative occurrence of MINS. 29,2% of the 308 patients developed MINS. Patients who were older than 75 years at the time of study inclusion or underwent an operation with a duration over 150 minutes had an increased OR for the occurrence of MINS. The intervention had no statistically significant effect. The OR for the occurrence of MINS in the intervention group was 1.32 (95% CI 0.81-2.16, $p=0.268$). No statistically significant positive effect of the intervention was observed in any of the subgroups studied. Several large randomized interventional trials are currently investigating the effects of personalized intraoperative hemodynamic management on the occurrence of postoperative organ dysfunction, including MINS.

Literaturverzeichnis

- Abbott, T. E. F., Pearse, R. M., Archbold, R. A., Wragg, A., Kam, E., Ahmad, T., Khan, A. W., Niebrzegowska, E., Rodseth, R. N., Devereaux, P. J., & Ackland, G. L. (2017). Association between preoperative pulse pressure and perioperative myocardial injury: an international observational cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *119*(1), 78–86. <https://doi.org/10.1093/bja/aex165>
- Ackland, G. L., Brudney, C. S., Cecconi, M., Ince, C., Irwin, M. G., Lacey, J., Pinsky, M. R., Grocott, M. P., Mythen, M. G., Edwards, M. R., & Miller, T. E. (2019). Perioperative Quality Initiative consensus statement on the physiology of arterial blood pressure control in perioperative medicine. *British Journal of Anaesthesia*, *122*(5), 542–551. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.011>
- Ahuja, S., Mascha, E. J., Yang, D., Maheshwari, K., Cohen, B., Khanna, A. K., Ruetzler, K., Turan, A., & Sessler, D. I. (2020). Associations of intraoperative radial arterial systolic, diastolic, mean, and pulse pressures with myocardial and acute kidney injury after noncardiac surgery a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*, *132*(2), 291–306. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003048>
- Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J. F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., Mira, J. P., Dequin, P. F., Gergaud, S., Weiss, N., Legay, F., Le Tulzo, Y., Conrad, M., Robert, R., Gonzalez, F., Guitton, C., Tamion, F., Tonnelier, J. M., Guezennec, P., Van Der Linden, T., Vieillard-Baron, A., Mariotte, E., Pradel, G., Lesieur, O., Ricard, J. D., Hervé, F., du Cheyron, D., Guerin, C., Mercat, A., Teboul, J. L., Radermacher, P.; SEPSISPAM Investigators. (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, *370*(17), 1583–1593. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>
- Barry, D. I. (1985). Cerebral blood flow in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *7*(Suppl. 2), 94–98. <https://doi.org/10.1097/00005344-198507002-00018>
- Bayliss, W. M. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of Physiology*, *28*(3), 220–231. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000911>
- Bergholz, A., Meidert, A. S., Flick, M., Krause, L., Vettorazzi, E., Zapf, A., Brunkhorst, F. M., Meybohm, P., Zacharowski, K., Zarbock, A., Sessler, D. I., Kouz, K., & Saugel, B. (2022). Effect of personalized perioperative blood pressure management on postoperative complications and mortality in high-risk patients having major abdominal surgery: protocol for a multicenter randomized trial (IMPROVE-multi). *Trials*, *23*(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06854-0>
- Bijker, J. B., Van Klei, W. A., Kappen, T. H., Van Wolfswinkel, L., Moons, K. G. M., & Kalkman, C. J. (2007). Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*, *107*(2), 213–220. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e>
- Bijker, J. B., van Klei, W. A., Vergouwe, Y., Eleveld, D. J., van Wolfswinkel, L., Moons, K. G. M., & Kalkman, C. J. (2009). Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, *111*(6), 1217–1226. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c14930>
- Botto, F., Alonso-Coello, P., Chan, M. T., Villar, J. C., Xavier, D., Srinathan, S., Guyatt, G., Cruz, P., Graham, M., Wang, C. Y., Berwanger, O., Pearse, R. M.,

Biccard, B. M., Abraham, V., Malaga, G., Hillis, G. S., Rodseth, R. N., Cook, D., Polanczyk, C. A., Szczeklik, W., Sessler, D. I., Sheth, T., Ackland, G. L., Leuwer, M., Garg, A. X., Lemanach, Y., Pettit, S., Heels-Ansdell, D., Lurati-buse, G., Walsh, M., Sapsford, R., Schünemann, H. J., Kurz, A., Thomas, S., Mrkobrada, M., Thabane, L., Gerstein, H., Paniagua, P., Nagele, P., Raina, P., Yusuf, S., Devereaux, P. J., Devereaux, P. J., Sessler, D. I., Walsh, M., Guyatt, G., McQueen, M. J., Bhandari, M., Cook, D., Bosch, J., Buckley, N., Yusuf, S., Chow, C. K., Hillis, G. S., Halliwell, R., Li, S., Lee, V. W., Mooney, J., Polanczyk, C. A., Furtado, M. V., Berwanger, O., Suzumura, E., Santucci, E., Leite, K., Santo, J. A., Jardim, C. A., Cavalcanti, A. B., Guimaraes, H. P., Jacka, M. J., Graham, M., McAlister, F., McMurtry, S., Townsend, D., Pannu, N., Bagshaw, S., Bessissow, A., Bhandari, M., Duceppe, E., Eikelboom, J., Ganame, J., Hankinson, J., Hill, S., Jolly, S., Lamy, A., Ling, E., Magloire, P., Pare, G., Reddy, D., Szalay, D., Tittley, J., Weitz, J., Whitlock, R., Darvish-Kazim, S., Debeer, J., Kavsak, P., Kearon, C., Mizera, R., O'Donnell, M., McQueen, M., Pinthus, J., Ribas, S., Simunovic, M., Tandon, V., Vanhelder, T., Winemaker, M., Gerstein, H., McDonald, S., O'Bryne, P., Patel, A., Paul, J., Punthakee, Z., Raymer, K., Salehian, O., Spencer, F., Walter, S., Worster, A., Adili, A., Clase, C., Cook, D., Crowther, M., Douketis, J., Gangji, A., Jackson, P., Lim, W., Lovrics, P., Mazzadi, S., Orovan, W., Rudkowski, J., Soth, M., Tiboni, M., Acedillo, R., Garg, A., Hildebrand, A., Lam, N., Macneil, D., Mrkobrada, M., Roshanov, P. S., Srinathan, S. K., Ramsey, C., John, P. S., Thorlacius, L., Siddiqui, F. S., Grocott, H. P., McKay, A., Lee, T. W., Amadeo, R., Funk, D., McDonald, H., Zacharias, J., Villar, J. C., Cortés, O. L., Chaparro, M. S., Vásquez, S., Castañeda, A., Ferreira, S., Coriat, P., Monneret, D., Goarin, J. P., Esteve, C. I., Royer, C., Daas, G., Chan, M. T., Choi, G. Y., Gin, T., Lit, L. C., Xavier, D., Sigamani, A., Faruqui, A., Dhanpal, R., Almeida, S., Cherian, J., Furrugh, S., Abraham, V., Afzal, L., George, P., Mala, S., Schünemann, H., Muti, P., Vizza, E., Wang, C. Y., Ong, G. S., Mansor, M., Tan, A. S., Shariffuddin, I. I., Vasanthan, V., Hashim, N. H., Undok, A. W., Ki, U., Lai, H. Y., Ahmad, W. A., Razack, A. H., Malaga, G., Valderrama-Victoria, V., Loza-Herrera, J. D., De Los Angeles Lazo, M., Rotta-Rotta, A., Szczeklik, W., Sokolowska, B., Musial, J., Gorka, J., Iwaszczuk, P., Kozka, M., Chwała, M., Raczek, M., Mrowiecki, T., Kaczmarek, B., Biccard, B., Cassimjee, H., Gopalan, D., Kisten, T., Mugabi, A., Naidoo, P., Naidoo, R., Rodseth, R., Skinner, D., Torborg, A., Paniagua, P., Urrutia, G., Maestre, M. L., Santaló, M., Gonzalez, R., Font, A., Martínez, C., Pelaez, X., De Antonio, M., Villamor, J. M., García, J. A., Ferré, M. J., Popova, E., Alonso-Coello, P., Garutti, I., Cruz, P., Fernández, C., Palencia, M., Díaz, S., Del Castillo, T., Varela, A., de Miguel, A., Muñoz, M., Piñeiro, P., Cusati, G., Del Barrio, M., Membrillo, M. J., Orozco, D., Reyes, F., Sapsford, R. J., Barth, J., Scott, J., Hall, A., Howell, S., Lobley, M., Woods, J., Howard, S., Fletcher, J., Dewhirst, N., Williams, C., Rushton, A., Welters, I., Leuwer, M., Pearse, R., Ackland, G., Khan, A., Niebrzegowska, E., Benton, S., Wragg, A., Archbold, A., Smith, A., McAlees, E., Ramballi, C., Macdonald, N., Januszewska, M., Stephens, R., Reyes, A., Paredes, L. G., Sultan, P., Cain, D., Whittle, J., Del Arroyo, A. G., Sessler, D. I., Kurz, A., Sun, Z., Finnegan, P. S., Egan, C., Honar, H., Shahinyan, A., Panjasawatwong, K., Fu, A.Y., Wang, S., Reineks, E., Nagele, P., Blood, J., Kalin, M., Gibson, D., Wildes, T.; Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluatioN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluatioN (VISION)

- Investigators; Appendix 1. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Operations Committee; Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014 Mar;120(3):564-78.
<https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000113>.
- Brooker, J., & Turan, A. (2023). Perioperative Myocardial Injury. In *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 51 (1), 3–9.
<https://doi.org/10.5152/TJAR.2023.22839>
- Brown, C. H., Neufeld, K. J., Tian, J., Probert, J., Laflam, A., Max, L., Hori, D., Nomura, Y., Mandal, K., Brady, K., Hogue, C. W., Shah, A., Zehr, K., Cameron, D., Conte, J., Bienvenu, O. J., Gottesman, R., Yamaguchi, A., & Kraut, M. (2019). Effect of Targeting Mean Arterial Pressure during Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 154(9), 819–826. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1163>
- Chung, J., Koo, C. H., Park, J., Kim, H. Bin, Bae, J., Ju, J. W., Lee, S., Oh, A. R., Kim, H. S., Park, S. J., Jeon, Y., & Nam, K. (2024). Effect of individualized versus conventional perioperative blood pressure management on postoperative major complications in high-risk patients undergoing noncardiac surgery: study protocol for the SPROUT-4 multicenter randomized controlled trial. *Trials*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08707-4>
- Cohen, B., Rivas, E., Yang, D., Mascha, E. J., Ahuja, S., Turan, A., & Sessler, D. I. (2022). Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery in Adults With or Without Chronic Hypertension: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 135(2), 329–340.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005922>
- Dietrich, W., & Erbguth, F. (2013). Hirndruck und Hirnödeme. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 108(2), 157–171.
<https://doi.org/10.1007/s00063-013-0232-4>
- Drummond, J. C., Blake J. L., Patel P. M., Clopton P., Schulteis G. (2013) An observational study of the influence of "white-coat hypertension" on day-of-surgery blood pressure determinations. *J Neurosurg Anesthesiol*. 25(2):154-61.
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e31827a0151>.
- Edwards, M. R., Forbes, G., MacDonald, N., Berdunov, V., Mihaylova, B., Dias, P., Thomson, A., Grocott, M. P. W., Mythen, M. G., Gillies, M. A., Sander, M., Phan, T. D., Evered, L., Wijeyesundera, D. N., McCluskey, S. A., Aldecoa, C., Ripollés-Melchor, J., Hofer, C. K., Abukhudair, H., Szczeklik, W., Grigoras, I., Hajjar, L. A., Kahan, B. C., Pearse, R. M.; (2019) OPTIMISE II investigators. Optimisation of Perioperative Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome II (OPTIMISE II) trial: study protocol for a multicentre international trial of cardiac output-guided fluid therapy with low-dose inotrope infusion compared with usual care in patients undergoing major elective gastrointestinal surgery. *BMJ Open*. 15;9(1):e023455.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023455>
- Funcke, S., Schmidt, G., Bergholz, A., Argente Navarro, P., Azparren Cabezón, G., Barbero-Espinosa, S., Diaz-Cambronero, O., Edinger, F., García-Gregorio, N., Habicher, M., Klinkmann, G., Koch, C., Kröker, A., Mencke, T., Moral

- García, V., Zitzmann, A., Lezius, S., Pepić, A., Sessler, D. I., Sander, M., Haas, S. A., Reuter, D. A., Saugel, B. (2024). Cardiac index-guided therapy to maintain optimised postinduction cardiac index in high-risk patients having major open abdominal surgery: the multicentre randomised iPEGASUS trial. In *British Journal of Anaesthesia* 133(2), 277–287. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.040>
- Futier, E., Lefrant, J.-Y. Y., Guinot, P.-G. G., Godet, T., Lorne, E., Cuvillon, P., Bertran, S., Leone, M., Pastene, B., Piriou, V., Molliex, S., Albanese, J., Julia, J.-M. M., Tavernier, B., Imhoff, E., Bazin, J.-E. E., Constantin, J.-M. M., Pereira, B., Jaber, S., & INPRESS Study Group. (2017). Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(14), 1346–1357. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>
- Hallqvist, L., Mårtensson, J., Granath, F., Sahlén, A., & Bell, M. (2016). Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(6), 450–456. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000429>
- House, L. M. L., Marolen, K. N., St Jacques, P. J., McEvoy, M. D., & Ehrenfeld, J. M. (2016). Surgical Apgar score is associated with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 34, 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.009>
- Kallioinen, N., Hill, A., Horswill, M. S., Ward, H. E., & Watson, M. O. (2017). Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *Journal of Hypertension*, 35(3), 421–441. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001197>
- Katus, H. A., Remppis, A., Looser, S., Hallermeier, K., Scheffold, T., & Kübler, W. (1989). Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 21(12), 1349–1353. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(89\)90680-9](https://doi.org/10.1016/0022-2828(89)90680-9)
- Khanna, A. K., Shaw, A. D., Stapelfeldt, W. H., Boero, I. J., Chen, Q., Stevens, M., Gregory, A., & Smischney, N. J. (2021). Postoperative Hypotension and Adverse Clinical Outcomes in Patients without Intraoperative Hypotension, after Noncardiac Surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 132(5), 1410–1420. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005374>
- Kouz, K., Bergholz, A., Diener, O., Leistenschneider, M., Thompson, C., Pichotka, F., Trepte, C., Schwedhelm, E., Renné, T., Krause, L., Nicklas, J. Y., & Saugel, B. (2022). Effect of intraoperative personalized goal-directed hemodynamic management on acute myocardial injury in high-risk patients having major abdominal surgery: a post-hoc secondary analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36(6), 1775–1783. <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00826-0>
- Larue, C., Defacque-Lacquement, H., Calzolari, C., Nguyen, D. Le, & Pau, B. (1992). New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: Epitopic analysis with synthetic peptides. *Molecular Immunology*, 29(2), 271–278. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(92\)90109-B](https://doi.org/10.1016/0161-5890(92)90109-B)
- Lawall, H., Huppert, P., Rümenapf, G., Espinola-Klein, C., Trampisch, H.-J., Tacke, J., Stiegler, H., Creutzig, A., Dohmen, A., Huppert, P., Schulte, K.-L., Falk, J., Luedemann, C., Schmidt-Trucksäss, A., & Ploenes, C. (2016). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Peripheren arteriellen

- Verschlusskrankheit. *Vasa*, 45 (Suppl. 95): 1 – 100. <https://doi:10.1024/0301-1526/a000579>
- Li, K., Hu, Z., Li, W., Shah, K., & Sessler, D. (2023). Tight perioperative blood pressure management to reduce complications: A randomised feasibility trial. *BMJ Open*, 2023;13:e071328. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071328>
- Mascha, E. J., Yang, D., Weiss, S., & Sessler, D. I. (2015). Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(1), 79–91. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000686>
- Mosher, P., Ross, J., McFate, P. A., & Shaw, R. F. (1964). Control of Coronary Blood Flow By an Autoregulatory Mechanism. *Circulation Research*, 14(March), 250–259. <https://doi.org/10.1161/01.RES.14.3.250>
- Neuhauser, H., Kuhnert, R., & Born, S. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 57–63. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-007>
- Nicklas, J. Y., Bergholz, A., Däke, F., Pham, H. H. D., Rabe, M. C., Schlichting, H., Skrovaneck, S., Flick, M., Kouz, K., Fischer, M., Olotu, C., Izbicki, J. R., Mann, O., Fisch, M., Schmalfeldt, B., Frosch, K. H., Renné, T., Krause, L., Zöllner, C., & Saugel, B. (2024). Personalised blood pressure management during major noncardiac surgery and postoperative neurocognitive disorders: a randomised trial. *BJA Open*, 2024 Jul 1;11:100294 <https://doi.org/10.1016/j.bjao.2024.100294>
- Sanders, R. D., Hughes, F., Shaw, A., Thompson, A., Bader, A., Hoeft, A., Williams, D. A., Grocott, M. P. W., Mythen, M. G., Miller, T. E., & Edwards, M. R. (2019). Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 122(5), 552–562. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.018>
- Saugel, B., Reese, P. C., Sessler, D. I., Burfeindt, C., Nicklas, J. Y., Pinnschmidt, H. O., Reuter, D. A., & Südfeld, S. (2019). Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Anesthesiology*, 131(1), 74–83. <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000002703>
- Sessler, D. I., & Khanna, A. K. (2018). Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Medicine*, 44(6), 811–822. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5224-7>
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., & Draguhn, A. (2018). Taschenatlas Physiologie. In S. Silbernagl, A. Despopoulos, & A. Draguhn (Eds.), *Georg Thieme Verlag*. Georg Thieme Verlag. Seiten 77-78 <https://doi.org/10.1055/b-006-149287>
- Smilowitz, N. R., Redel-Traub, G., Hausvater, A., Armanious, A., Nicholson, J., Puelacher, C., & Berger, J. S. (2019). Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in Review*, 27(6), 267–273. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000254>
- Stapelfeldt, W. H., Yuan, H., Dryden, J. K., Strehl, K. E., Cywinski, J. B., Ehrenfeld, J. M., & Bromley, P. (2017). The SLUScore: A novel method for detecting hazardous hypotension in adult patients undergoing noncardiac surgical procedures. *Anesthesia and Analgesia*, 124(4), 1135–1152. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001797>
- Statistisches Bundesamt. (2022). *Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)*. Abgerufen unter

- https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00144855,
zuletzt 14.10.2025 16:10.
- Tevis, S. E., & Kennedy, G. D. (2013). Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes. *The Journal of Surgical Research*, 181(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.032>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A. S., & Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*, 31(18), 2197–2204. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq251>
- Van Klei, W. A., Van Waes, J. A. R., Pasma, W., Kappen, T. H., Van Wolfswinkel, L., Peelen, L. M., & Kalkman, C. J. (2017). Relationship between preoperative evaluation blood pressure and preinduction blood pressure: A cohort study in patients undergoing general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 124(2), 431–437. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001665>
- van Lier, F., Wesdorp, F. H. I. M., Liem, V. G. B., Potters, J. W., Grüne, F., Boldersma, H., Stolker, R. J., & Hoeks, S. E. (2018). Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 120(1), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.002>
- Van Waes, J. A. R., Van Klei, W. A., Wijeysondera, D. N., Van Wolfswinkel, L., Lindsay, T. F., & Beattie, W. S. (2016). Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology*, 124(1), 35–44. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000922>
- Walsh, M., Devereaux, P. J., Garg, A. X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R. N., Cywinski, J., Thabane, L., & Sessler, D. I. (2013). Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 119(3), 507–515. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>
- Wanner, P. M., Wulff, D. U., Djurdjevic, M., Korte, W., Schnider, T. W., & Filipovic, M. (2021). Targeting Higher Intraoperative Blood Pressures Does Not Reduce Adverse Cardiovascular Events Following Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(18), 1753–1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.048>
- Weil, B. R., Suzuki, G., Young, R. F., Iyer, V., & Canty, J. M. (2018). Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(25), 2906–2916. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029>
- Wu, X., Jiang, Z., Ying, J., Han, Y., & Chen, Z. (2017). Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study: Optimal blood pressure reduces acute kidney injury. *Journal of Clinical Anesthesia*, 43, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.09.004>

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
hs-Troponin	Hochsensitives Troponin
IOH	Intraoperative Hypotonie
KI	Konfidenzintervall
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MINS	Myocardial injury after noncardiac Surgery
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
OR	Odds Ratio
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
URL	Upper Reference Limit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zerebraler Blutfluss in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Blutdruck. Aus (Dietrich & Erbguth, 2013), reproduced with permission from Springer Nature.

Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Abbildung 3: Myocardial injury after noncardiac surgery: Definition

Abbildung 4: Screeningprozess und Zusammensetzung der Studienpopulation

Abbildung 5: Postoperative Troponinwerte nach Behandlungsgruppe

Abbildung 6: Postoperative Troponinwerte nach Geschlecht und Behandlungsgruppe

Abbildung 7: Postoperative Troponinwerte nach Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und Behandlungsgruppe

Abbildung 8: Inzidenz von MINS bei Personen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung und Personen ohne vorbekannte koronare Herzerkrankung.

Abbildung 9: Inzidenz von MINS bei Personen mit vorbekanntem Diabetes mellitus und Personen ohne vorbekannten Diabetes mellitus

Abbildung 10: Postoperative Troponinwerte nach Altersgruppe und Behandlungsgruppe

Abbildung 11: Postoperative Troponinwerte nach Dauer der Operation und Behandlungsgruppe

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmenden und klinische Daten

Tabelle 2: Auftreten von MINS nach Subgruppen

Tabelle 3: OR für das Auftreten eines MINS nach Subgruppen, adjustiert für die Behandlungsgruppe.

Tabelle 4: Auftreten von MINS in der Gesamtpopulation sowie nach Subgruppe und Behandlungsgruppe

Tabelle 5: Initiales Regressionsmodell

Tabelle 6: Finales Regressionsmodell

Erklärung des Eigenanteils

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der IMPROVE-Studie (Intraoperative blood pressure management based on the individual blood pressure profile: impact on postoperative organ function, Nicklas et al., 2024).

Sophia Skrovanek hatte folgenden Anteil an der Publikation: Datenerhebung, Datenanalyse und -interpretation, kritische Überarbeitung des Artikels hinsichtlich wichtiger intellektueller Inhalte und endgültige Freigabe der zu veröffentlichen Version: In Teilen.

Die Konzeption der Arbeit einschließlich der wissenschaftlichen Fragestellung und Hypothesen erfolgte in enger Absprache mit Prof. Dr. med. Bernd Saugel¹ und PD Dr. med. Julia Nicklas¹. Die Literaturrecherche wurde selbstständig durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der IMPROVE-Studie mit oben genanntem Eigenanteil. Die erhobenen Daten wurden selbstständig entsprechend der festgelegten Fragestellung aufgearbeitet. Die Methodenentwicklung erfolgte überwiegend eigenständig, in enger Rücksprache mit der betreuenden Arbeitsgruppe. Die Datenauswertung erfolgte vollständig eigenständig. Das Beratungsangebot des Zentrums für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde im Rahmen der statistischen Methodenentwicklung und der Datenauswertung, sowie einmalig bezüglich der technischen Umsetzung in SPSS in Anspruch genommen. Die inhaltliche Beratung erfolgte durch Dr. rer. nat. Linda Krause².

Die kritische Analyse der Resultate, der Vergleich mit bestehender Literatur und das Verfassen der Dissertation erfolgten vollständig eigenständig.

¹ Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Danksagung

Mein Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Bernd Saugel und meine Betreuerin PD Dr. med. Julia Nicklas für die Überlassung dieses spannenden Themas und die wissenschaftliche und persönliche Begleitung. Ich danke den Mitarbeitenden des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Unterstützung bei der Durchführung der Datenerhebung. Zudem danke ich Dr. rer. nat. Linda Krause und dem Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die geduldige Beratung.

Besonderer Dank gilt meinen Promotionskolleginnen und -kollegen Dr. med. Alina Bergholz, Francesco Däke, Hanh Hong Do Pham, Dr. med. Hanna Schlichting und Marie-Christin Schröder für die intensive Zusammenarbeit. Mit euch haben auch die längsten Tage im OP noch Spaß gemacht.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Ermutigungen, Zusprüche und die Gesellschaft. Ich widme diese Arbeit meinen Eltern - meiner Mutter, auf deren unermüdliche Unterstützung ich mich immer verlassen kann, und meinem Vater, der mir in nur 19 Jahren genug Liebe für ein ganzes Leben geschenkt hat.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift