

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Perioperative und postoperative Hypotension als Risikofaktor für
postoperative kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität
nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Jovana Treede

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Giovanna Lurati – Buse

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Feride Kröpil

mojoj porodici

„Brižljivo neguj neznanje i razlikuj se od onih koji, ošamućeni od sreće, likuju što uspevaju na nov način da izgovore neku potpuno istu stvar.“

– *Mika Antić*

Zusammenfassung:

Als häufiges Ereignis während operativer Eingriffe wird eine Hypotension mit einem erhöhten Risiko für postoperative Organschädigung, einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht.

In dieser Arbeit sollen Definitionen, Inzidenz und Dauer der intra- und postoperativen Hypotension bei nicht-kardiochirurgischen Patient*innen erfasst werden. Als weiterer Schritt erfolgt die Bestimmung der Assoziation zwischen intraoperativer/postoperativer Hypotension (IOH/POH) und postoperativen Komplikationen. Primäre Endpunkte sind hierbei kardio- /cerebrovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzstillstand, Herzversagen, kardiogener Schock oder Apoplex/transiente ischämische Attacke (TIA)) sowie Mortalität jeglicher Ursache. Als sekundäre Endpunkte werden das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (AKI), eines postoperativen Delirs und die ungeplante Aufnahme auf die Intensivstation (ICU), sowie die Dauer des ICU-Aufenthalts betrachtet.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche der Datenbanken PubMed (MEDLINE), EMBASE, CINAHL, Web of Science, OpenGrey, SCOPUS und ClinicalTrials.gov durchgeführt. Prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien und Kohorten, die in randomisierte Studien eingebettet sind, wurden ab dem Start der Datenbanken bis zum 09.07.2023 (Enddatum der Suche) von zwei unabhängigen Untersucher*Innen evaluiert. Anschließend wurden aus allen in die Studie eingeschlossenen Veröffentlichungen Kreuztabellen erstellt, um die Assoziation zwischen IOH/POH und den gewählten Endpunkten darzustellen. Wir nutzten für die statistische Analyse das Modell zufallsbedingter Effekte (random effects model).

Es wurden 30 Studien in die Metaanalyse und zusätzlich 10 weitere Studien in die qualitative Analyse eingeschlossen. Die Studien waren heterogen und die Definitionen für IOH/POH nicht einheitlich. Die Inzidenz von IOH lag bei 43,99% und die Inzidenz der POH 44,97%. In der Metaanalyse zeigte sich eine Assoziation von IOH/POH mit kardialen/thromboembolischen Komplikationen/MINS mit einer Odds Ratio (OR) [95% KI] von 1,69 [1,22 - 2,34] und mit der Mortalität mit der OR [95% KI] von 2,10 [1,36, 3,26]. Bei den sekundären Endpunkten lag die Assoziation mit AKI bei einer OR [95% KI] von 2,53 [1,61, 3,98]. Eine Auswertung in Bezug auf Delir und Aufnahme/Aufenthaltsdauer auf der ICU war aufgrund der zu geringen Studienanzahl nicht quantitativ auswertbar.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen IOH/POH mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität. Aufgrund der Heterogenität der Studien, der nicht einheitlichen Definition von IOH/POH und aufgrund von potenziellen Confoundern, kann ein kausaler Zusammenhang nicht belegt werden. Für die Ermittlung der Assoziation zwischen IOH/POH und Delir und postoperativem ICU- Aufenthalt werden weitere Studien benötigt.

Summary:

Hypotension is a common event during surgical procedures and is associated with an increased risk of postoperative organ damage, morbidity and mortality.

The aim of this study is to determine the definitions, incidence and duration of intra- and postoperative hypotension in non-cardiac surgery patients. The next step is to determine the association between intraoperative/postoperative hypotension (IOH/POH) and postoperative complications. Primary endpoints are cardio-/cerebrovascular events (myocardial infarction, cardiac arrest, heart failure, cardiogenic shock or apoplexy/transient ischemic attack (TIA)) and mortality of any cause. The occurrence of acute kidney injury (AKI), postoperative delirium and unplanned admission to the intensive care unit (ICU), as well as the duration of ICU stay were considered as secondary endpoints.

A systematic literature search of the databases PubMed (MEDLINE), EMBASE, CINAHL, Web of Science, Opengrey, SCOPUS and ClinicalTrials.gov was conducted. Prospective and retrospective observational studies and cohorts embedded in randomized trials were evaluated by two independent investigators from the start of the databases until 09.07.2023 (end date of the search). We extracted 2x2 tables from all included publications to show the association between IOH/POH and the selected endpoints. We used the random effects model for the analysis.

30 studies were included in the meta-analysis and additional 10 studies were included in the qualitative analysis. The studies were heterogeneous and the definitions of IOH/POH were not consistent. The incidence of IOH was 43,99% and the incidence of POH 44,97%. The meta-analysis showed an association of IOH/POH with cardiac/thromboembolic complications/MINS with an odds ratio (OR) [95% CI] of 1,69 [1,22 - 2,34] and with mortality with an OR [95% CI] of 2,10 [1,36, 3,26]. For the secondary endpoints, the association with AKI was OR [95% CI]. 2,53 [1,61, 3,98] An evaluation in relation to delirium and admission/length of stay in the ICU could not be quantitatively analyzed due to the small number of studies.

There is an association between IOH/POH with cardiovascular and renal complications and increased mortality. Due to the heterogeneity of the studies, the inconsistent definitions of IOH/POH and potential confounders, a causal relationship cannot be inferred. Further studies are needed to determine the association between IOH/POH and delirium and postoperative ICU stay after noncardiac surgery.

Abkürzungsverzeichnis:

A	L
ACE. <i>Angiotensin - Converting - Enzyme</i>	LAE. <i>Lungenarterienembolie</i>
ADH. <i>Antidiuretisches Hormon</i>	LCOS. <i>Low Cardiac Output Syndrome</i>
AHA. <i>American heart Association</i>	
AKI. <i>Acute Kidney Injury</i>	
ANV. <i>Akutes Nierenversagen</i>	
ASA. <i>American Society of Anesthesiologist</i>	
ATIII. <i>Angiotensin III</i>	
	M
	MACE. <i>Major adverse cardiovascular Events</i>
	MAD. <i>Mittlerer arterieller Druck</i>
	MAP. <i>Mean arterial pressure, mean arterial pressure</i>
	MI. <i>Myokardinfarkt</i>
	MINS. <i>Myocardial injury after noncardiac surgery</i>
B	
BL. <i>Baseline</i>	
	N
C	NIBP. <i>Non invasive blood pressure</i>
CO. <i>Cardiac output</i>	NOS. <i>Newcastle - Ottawa - Scale</i>
CT. <i>Computertomographie</i>	
cTn. <i>Cardiac troponin</i>	
	O
D	OR. <i>Odds Ratio</i>
DBP. <i>Diastolic blood pressure</i>	
DOI. <i>Digital Object Identifier</i>	
	P
E	POH. <i>Postoperative Hypotension</i>
EKG. <i>Elektrokardiogramm</i>	
EuSOS. <i>European Surgical Outcomes Study</i>	
	R
G	RAAS. <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
GABA. <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>	RCT. <i>Randomized controlled trials</i>
I	S
IBP. <i>Invasive blood pressure</i>	SBD. <i>Systolischer Blutdruck</i>
ICU. <i>Intensive Care Unit</i>	SBP. <i>Systolic blood pressure, systolic blood pressure</i>
IOH. <i>Intraoperative Hypotension</i>	SD. <i>Standard deviation, Standard deviation</i>
	StEP. <i>Standardized Endpoints in Perioperative Medicine</i>
	SVR. <i>Systemic vascular resistance, systemic vascular resistance</i>
K	
KDIGO. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>	
KI. <i>Konfidenzintervall</i>	
	T
	TIA. <i>Transiente ischämische Attacke</i>
	TIVA. <i>totale intravenöse Anästhesie</i>
	TVT. <i>Tiefe Venenthrombose</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Intra- und postoperative Hypotension: Definition und Pathophysiologie	1
1.1.1 Definition und Ursachen	1
1.1.2 Einfluss der anästhesiologisch relevanten Medikamente auf den Blutdruck	3
1.2 Folgen der Hypotonie	5
1.2.1 Perioperative Myokardschäden	5
1.2.2 MACE: Major adverse cardiovascular events.....	5
1.2.3 Thromboembolische Ereignisse: Tiefe Venenthrombose und Lungenarterienembolie	6
1.2.4 Akutes Nierenversagen	7
1.2.5 Delir / postoperative kognitive Dysfunktion	8
1.2.6 Mortalität.....	9
1.2.7 Auswirkungen von Intra- und postoperativer Hypotension auf das Gesundheitssystem.....	9
1.3 Ziele der Arbeit	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.2 Definition der Endpunkte	11
2.3 Suchstrategie und Studienselektion	11
2.4 Qualitätsbewertung	14
2.5 Datenextraktion	14
2.6 Datenanalyse	14
2.6.1 Qualitative Analyse	14
2.6.2 Quantitative Analyse.....	15
3 Ergebnisse	15
3.1 Literaturrecherche	15
3.2 Qualitätsanalyse	23

3.2.1 Selektion (Selection bias)	23
3.2.2 Vergleichbarkeit (Comparability)	23
3.2.3 Erfassung der Exposition/der Endpunkte (Outcome).....	23
3.3 Inzidenz der Hypotension	24
3.4 Definition der Hypotension.....	24
3.5 Dauer der Hypotension.....	24
3.6 Assoziation zwischen IOH/POH und postoperativen Komplikationen.....	25
3.6.1 Gruppe 1: IOH und POH und kardio- /cerebrovaskuläre Komplikationen, LAE und TVT	25
3.6.2 Gruppe 2: IOH und POH und Mortalität.....	27
3.6.3 Gruppe 3: IOH und POH und renale Komplikationen.....	28
3.6.4 Gruppe 4: Isolierte POH und alle Arten von Komplikationen.....	30
4 Diskussion	32
4.1 Definition und Inzidenz von IOH/POH.....	32
4.2 Dauer der IOH/POH	33
4.3 Assoziation zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes	33
4.3.1 Intraoperative Hypotension	34
4.3.2 Postoperative Hypotension.....	35
4.3.3 Kausaler Zusammenhang zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes	36
4.4 Limitationen	40
5 Schlussfolgerung	40
6 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	42
7 Anhang	50

1 Einleitung

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes fanden allein in Deutschland im Jahr 2022 rund 16 Millionen Operationen statt.¹ Im Jahr 2010 wurden in Westeuropa etwa 5.400 Operationen pro 100.000 Einwohner*innen durchgeführt.² Aufgrund des demographischen Wandels und der damit assoziierten Zunahme von Morbidität wird die Anzahl durchgeführter Operationen in den kommenden Jahren ansteigen. Leider ist die perioperative Sterblichkeit bei Patient*innen, die sich einem nicht-herzchirurgischen Eingriff unterziehen, mit 4 % unerwartet hoch, wie die *European Surgical Outcomes Study* (EuSOS) dargelegt hat.³ Des Weiteren ist in einer Kohortenstudie mit über 40.000 Patient*innen gezeigt worden, dass der Tod während einer Operation ein seltenes Ereignis ist und dass fast alle Patient*innen postoperativ versterben.⁴

Die intraoperative Hypotonie (IOH) ist ein häufiges Ereignis während operativer Eingriffe und geht mit einem erhöhten Risiko für postoperative Organschäden sowie postoperative Morbidität und Mortalität einher.⁵⁻⁸ Ebenfalls befasst man sich aktuell mit einem negativen Einfluss der postoperativen Hypotension (POH) in diesem Patient*innenkollektiv. Diese Arbeit soll zum einen die Definition, Inzidenz und Dauer von IOH und POH bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen erfassen und zum anderen die Assoziation von IOH/POH und postoperativen Komplikationen, Morbidität und Mortalität quantifizieren. Damit soll der Einfluss von IOH/POH auf negative postoperative Outcomes präziser beschrieben werden.

1.1 Intra- und postoperative Hypotension: Definition und Pathophysiologie

1.1.1 Definition und Ursachen

Als Blutdruck wird der Druck des zirkulierenden Blutes auf die Blutgefäße in einem Segment des Herz-Kreislauf-Systems bezeichnet. Der Fluss entsteht durch die Differenz zwischen arteriellem und venösem Druck und wird durch das Ohm'sche Gesetz beschrieben. Meist erfolgt die Messung oszillometrisch (NIBP (*non invasive blood pressure*)) oder durch die Anlage eines arteriellen Katheters (IBP (*invasive blood pressure*))

Der systolische Blutdruck (SBD oder SBP(*systolic blood pressure*)) ist der maximale im arteriellen System gemessene Blutdruck. Der diastolische Blutdruck (DBD oder DBP (*diastolic blood pressure*)) ist der niedrigste im arteriellen System gemessene Blutdruck. Aus diesen beiden Werten kann der mittlere arterielle Druck (MAD oder MAP (*mean arterial pressure*)) für herzferne Arterien berechnet werden:

$$MAD = \text{Diastolischer Druck} + \frac{\text{Systolischer Druck} - \text{Diastolischer Druck}}{3}$$

Der MAD entspricht dem durchschnittlichen Wert im arteriellen System. Das Ziel eines adäquaten Blutdrucks ist ein suffizienter Transport von oxygeniertem Blut in die Endorgane und damit die Aufrechterhaltung von deren Funktion. In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt auf der Hypotension - einem niedrigen Blutdruck. Es existiert zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitliche Definition für Hypotension in der perioperative Phase.⁹ Die in der Literatur am häufigsten verwendete Definitionen sind ein systolischer Blutdruck <80mmHg, eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von über 20% in Relation zu der vorher gemessenen Baseline (BL) und eine Kombination aus einem absoluten und einem relativen Grenzwert, der als systolischer Blutdruck <100mmHg und/oder eine Reduktion um 30% im Vergleich zur Baseline bezeichnet wird.⁹

Die Ursachen für Hypotension sind vielfältig. Bei der primären (auch essenziellen) Hypotension sind das Alter und die genetische Prädisposition führende Faktoren. Bei der sekundären Hypotension hingegen sind Medikamente, Hormone, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Immobilisation, Infektion, Volumenmangel oder Elektrolytstörungen ursächlich.

Es gibt mehrere Risikofaktoren und Ursachen für intra- oder postoperative Hypotension. Dazu gehören unter anderem fortgeschrittenes Alter, vorausgehende Hypovolämie, ein hoher Status der Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) oder vorausgehende antihypertensive Medikation mit ACE - Hemmern oder ATIII – Antagonisten.^{10,11} Außerdem existieren ebenfalls intraoperative Faktoren, die eine Hypotension begünstigen: die Reduktion des intravasalen Volumens durch Blutverlust, Verschiebung von Plasmabestandteilen in das Interstitium (im Rahmen einer Sepsis oder einer Anaphylaxie) oder Vasodilatation.

Die postoperative Hypotension ist ebenfalls ein häufiges Ereignis mit diversen Ursachen, darunter Hypovolämie, Vasoplegie (z.B. Sepsis oder im Rahmen einer Periduralanästhesie), kardiale Komplikationen (Ischämien, neu aufgetretene Arrhythmien), Lungenarterienembolie oder chirurgische Komplikationen (z.B. Blutung, Ileus, oder Sepsis mit absoluter beziehungsweise relativer Hypovolämie).¹⁰

1.1.2 Einfluss der anästhesiologisch relevanten Medikamente auf den Blutdruck

Hypotension ist unter anderem auch eine Nebenwirkung der Anästhesie. Im Folgenden werden die in der Anästhesie am häufigsten verwendeten Medikamente erläutert, die mit hämodynamischen Nebenwirkungen vergesellschaftet sind.

1.1.2.1 Inhalative Anästhetika und Hypnotika

Der Wirkmechanismus von volatilen Anästhetika ist noch nicht vollständig erforscht. Allerdings haben alle eine kardiodepressive Wirkung, indem sie den systemischen Gefäßwiderstand (*systemic vascular resistance* (SVR)) senken.¹²⁻¹⁴ Die einzige Ausnahme ist Halothan, welches die Kontraktilität der Herzmuskulatur verringert und daher das Herzzeitvolumen senkt.^{13,14} Gesunde Patienten können dies durch eine Erhöhung der Herzfrequenz kompensieren, aber insbesondere bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen oder zusätzlicher Medikation ohne gute Kompensationsmöglichkeiten ist eine Hypotension häufig zu beobachten. Intravenöse Anästhetika wie Propofol, Thiopental oder Midazolam sind ebenfalls für ihre hämodynamisch kompromittierende Wirkung bekannt. Die Wirkung erfolgt über die Bindung an GABA – Rezeptoren und eine damit verbundene verlängerte Öffnung von Chlorid – Kanälen der Nervenzellen. Dies führt zur Hyperpolarisation und somit zu einer kurzfristigen Verminderung der Erregbarkeit der Zellen. Wie Inhalationsanästhetika senken auch intravenöse (i.v.) Anästhetika den MAD durch Verringerung der SVR und des Herzzeitvolumens (*cardiac output* (CO)) Im Gegensatz zu den Inhalationsanästhetika ist die Kompensation durch eine Erhöhung der Herzfrequenz meist nicht ausreichend.¹⁵

1.1.2.2 Opioide

Opioide können entweder intrathekal (Spinalanästhesie), peridural oder intravenös (im Rahmen einer Allgemeinanästhesie oder der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA)) verabreicht werden. Sie wirken über Protein-G-gekoppelte Opioid-Rezeptoren (μ -, κ -, oder σ - Rezeptoren) und inhibieren unter anderem direkt die Weiterleitung der Schmerzempfindung im Hinterhorn des Rückenmarks. Intrathekale Opioide haben keine signifikante Auswirkung auf den Blutdruck, intravenös verabreichte Opioide hingegen führen besonders bei Patienten mit Volumenmangel oder hohem Sympathikotonus zu einer Hypotonie, allerdings ist die Ausprägung der Hypotonie niedriger als bei Hypnotika.¹⁵

1.1.2.3 Lokalanästhetika bei der rückenmarksnahen Anästhesie

Die neuroaxiale Blockade führt zu einer Ausschaltung sensorischer, motorischer und sympathischer Leitungsbahnen auf Rückenmarksebene auf. Durch den verminderten Sympathikotonus und die daraus folgende Weitstellung peripherer venöser und arterieller Gefäße wird primär die Vorlast gesenkt und damit weniger Auswurf generiert. Die Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes verstärkt ebenfalls der Hypotonie.

Grundsätzlich stören Anästhetika (neben anderen Faktoren wie beispielsweise Transmittermolekülen bei einer Sepsis) den Autoregulationsmechanismus verschiedener Organe, der für einen adäquaten Blutfluss innerhalb bestimmter Blutdruckgrenzen verantwortlich ist. Durch diesen Verlust von Autoregulationsmechanismen ist eine adäquate Organperfusion stärker von der Aufrechterhaltung des Blutdrucks abhängig.¹⁶

1.2 Folgen der Hypotonie

1.2.1 Perioperative Myokardschäden

Myokardschäden nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen werden laut der Vierten Definition des Myokardinfarktes als erhöhte kardiale Troponin-Werte (cTn) mit mindestens einem Wert über der oberen Referenzgrenze der 99. Perzentile definiert.¹⁷ Wenn es zu einer akuten Veränderung der cTn - Werte kommt, gilt auch die Myokardschädigung als akut. Falls zu einer akuten Myokardschädigung weitere klinische Anzeichen einer myokardialen Ischämie (akut aufgetretene EKG-Veränderungen, myokardiale Wandbewegungsstörungen oder Thrombus-Nachweis in der Koronarangiographie) hinzukommen, handelt es sich um einen Myokardinfarkt (MI).¹⁷ Multiple Studien zeigen eine Assoziation zwischen intraoperativer Hypotension und dem Auftreten von Myokardschäden.^{18–20} Für das Outcome der Patient*Innen ist das Auftreten von Myokardschädigung hochrelevant, da es das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko signifikant erhöht.^{21–23}

1.2.2 MACE: Major adverse cardiovascular events

Major adverse cardiovascular events (MACE oder: schwere kardio- cerebrovaskuläre Komplikationen) ist ein in der Forschung häufig verwendeter Begriff für einen Endpunkt, welcher mehrere Komplikationen umfasst. Die Definition von MACE variiert, daher ist die Inzidenz nicht eindeutig bestimmbar. In der aktuellen Literatur liegt die Inzidenz in einem Intervall von 1 – 7%^{24–31} Eine häufige Definition von MACE beinhaltet die drei Komplikationen: „nicht tödlicher Schlaganfall“, „nicht tödlicher Herzinfarkt“ und Sterblichkeit (das sog. „3 – point MACE“ oder auch 3P – MACE).³² Es wird diskutiert, ob die instabile Angina pectoris ebenfalls in die Definition eingeschlossen werden sollte.³³ Ebenfalls existiert Literatur, in der zusätzlich kongestives Herzversagen oder neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen zu MACE gezählt werden.³⁰

Da die Definition von MACE in der klinischen Praxis sehr heterogen ist, hat ein Expertengremium unter Berücksichtigung einer großen systematische Übersichtsarbeit (*Standardized Endpoints in Perioperative Medicine – StEP*) mittels eines Delphi-Prozesses

die Definition von MACE als ein zusammengesetztes Outcome aus den folgenden Symptomen festgelegt³⁴:

- Kardial bedingtes Versterben
- Myokardinfarkt (definiert wie im Abschnitt „perioperative Myokardschäden“)
- Herzstillstand ohne Letalität
- Koronarrevaskularisation innerhalb von 30 postoperativen Tagen. Diese Definition wird jedoch noch nicht flächendeckend angewandt.

In einer multizentrischen Studie konnte in einer Kohorte von über 300.000 Patienten nachgewiesen werden, dass intraoperative Hypotension zu einem häufigeren Auftreten von MACE führt und dass die Wahrscheinlichkeit von MACE bei stärker ausgeprägter Hypotonie größer ist.³⁵ Diverse Studien zeigen außerdem eine herabgesetzte Lebenserwartung bei Patienten, bei denen eine der MACE - Komplikationen auftritt.³⁶⁻³⁸ Daher ist festzustellen, dass MACE eine Gruppe von Komplikationen ist, die im klinischen Alltag unbedingt vermieden werden sollten.

1.2.3 Thromboembolische Ereignisse: Tiefe Venenthrombose und Lungenarterienembolie

Die tiefe Venenthrombose (TVT) ist eine Thrombose der tiefen Venen im Becken-/Beinbereich (90%) oder im Armbereich.³⁹ Laut der *American Heart Association* (AHA) existieren multiple Risikofaktoren für das Auftreten einer TVT, darunter: große operative Eingriffe, kardiale Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Frakturen, Infektionen oder Karzinome. Eine TVT an sich ist nicht tödlich, jedoch unbedingt behandlungsbedürftig da sie zu einer potenziell letal verlaufenden Lungenarterienembolie (LAE) führen kann. Als LAE wird der Verschluss einer Lungenarterie durch einen venösen Embolus bezeichnet, meistens als Folge einer TVT (> 90%) die sich aus den tiefen Beinvenen löst und über das rechte Herz in die pulmonale Strombahn eingeschwemmt wird.³⁹ In seltenen Fällen kann der Thrombus auch aus einer Armvene oder aus der oberen Hohlvene in die pulmonale Strombahn gelangen.³⁹ Eine LAE verläuft unbehandelt in 30% der Fälle tödlich. Wenn eine Behandlung unmittelbar erfolgt, kann die Mortalität auf ca. 2-8% gesenkt werden.⁴⁰ Grund für den häufig letalen Ausgang ist ein

plötzlicher Anstieg der Nachlast im kleinen Kreislauf, welcher dann eine akute Rechtsherzbelastung verursacht. Dies wiederum verursacht eine hohe Wandspannung im rechten Ventrikel und somit eine Minderperfusion des Myokards. Im Verlauf kommt es zu einer Dekompensation des rechten Ventrikels und somit auch zum „*low cardiac output syndrome*“ (LCOS).

Die StEP – Initiative definiert klare Voraussetzungen für die Diagnose einer TVT und einer LAE.³⁴ Die TVT kann mittels Phlebographie, Ultraschall oder Computertomographie (CT) gesichert werden. Die LAE kann ebenfalls auf mehrere Weisen diagnostiziert werden: Dazu gehören eine gesichert pathologische Lungenszintigraphie, eine Unterbrechung des Blutflusses in einer segmentalen oder zentralen Lungenarterie in Rahmen einer Computertomographie oder Angiographie oder das Vorliegen einer TVT in Kombination mit einer verdächtig pathologischer Lungenszintigraphie bzw. CT-Befund.

Der Zusammenhang zwischen intra- oder postoperativer Hypotonie und der Entwicklung einer TVT/LAE wird zunehmend erforscht.^{41–43}

1.2.4 Akutes Nierenversagen

Als Akutes Nierenversagen (ANV oder *acute kidney injury* (AKI)) wird eine akut einsetzende schnelle Nierenfunktionsstörung bezeichnet, die einige Tage andauert und reversibel ist.³⁹

Laut der unabhängigen gemeinnützigen Organisation „*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*“ (KDIGO) wird ANV folgendermaßen definiert⁴⁴:

AKI- Stadium	S – Kreatinin	Urinausscheidung
<i>I</i>	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg $\geq 0,3\text{mg/dl}$ innerhalb von 48h	$< 0,5\text{ml/kg/h}$ über mehr als 6h
<i>II</i>	2,0 – 2,9-facher Kreatinin - Anstieg	$< 0,5\text{ml/kg/h}$ über mehr als 12h
<i>III</i>	≥ 3 -facher Kreatinin - Anstieg oder Serum-Kreatinin $\geq 4\text{mg/dl}$ mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5\text{mg/dl}$	$< 0,3\text{ml/kg/h}$ über mehr als 24h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für $\geq 12\text{h}$

Tabelle 1 Definition von AKI anhand der KDIGO – Kriterien / mg: Milligramm, dl: Deziliter, kg: Kilogramm

Eine eingeschränkte oder nicht vorhandene Nierenfunktion ist für den Organismus auf zwei Ebenen problematisch: zum einen kommt es zur Retention harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) und zum anderen zu massiven Störungen im Volumen- Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt.³⁹

Die häufigste Form des ANV ist das prärenale ANV (60% der Fälle).³⁹ Hierbei liegt die Ursache für das ANV in einer verminderten Organperfusion. Durch die Reduktion des HZV/des zirkulierenden Blutvolumens kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und zusätzlich die Freisetzung von Katecholaminen und ADH (Antidiuretisches Hormon) wodurch es zu einer verminderten Diurese und damit zu einer Volumenretention, Elektrolytstörungen und zum Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut kommt. Die Volumenretention führt zu einer Belastung des kardiopulmonalen Systems welches sich in Form von peripheren Ödemen und Hypertonie und später in Form von einem Pleura- /Perikarderguss oder einer Oxygenierungsstörung aufgrund eines Lungenödems zeigt. Hypotonie ist eine der häufigsten Ursachen für eine Minderperfusion der Niere.

1.2.5 Delir / postoperative kognitive Dysfunktion

Ein Delir ist ein akut auftretendes, über Tage oder Wochen andauernde und meist reversibles neuropsychiatrisches Syndrom, welches sich durch eine Störung der kognitiven Fähigkeiten, des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, des zirkadianen Rhythmus und der

Emotionalität auszeichnet, wobei nicht alle Symptome zu jedem Zeitpunkt gleich stark ausgeprägt sind. Das plötzliche Auftreten und der fluktuierende Verlauf sind die führenden Unterschiede zur Demenz, die eine progrediente Symptomatik aufweist. Das postoperative Delir tritt mit einer Häufigkeit zwischen 11% und 43% auf.^{45,46} Die Ursache für das postoperative Delir ist nicht vollständig geklärt - jedoch wird vermutet, dass es sich neben anderen Faktoren um eine Kombination aus der inflammatorischen Antwort des Organismus auf das chirurgische Trauma und einer Hypoperfusion des Gehirns, die unter anderem durch intra- und postoperative Hypotension hervorgerufen werden kann, handelt.⁴⁷

1.2.6 Mortalität

Die Hypotension vermindert die myokardiale, zerebrale und renale Durchblutung und kann potenziell das Outcome der Patient*innen negativ beeinflussen. In einer Studie mit über 1000 Patient*innen, die sich einem nicht-herzchirurgischen Eingriff unterzogen haben konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Hypotension und insbesondere deren Ausprägung und Dauer ein wichtiger Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität darstellt.⁴⁸

1.2.7 Auswirkungen von Intra- und postoperativer Hypotension auf das Gesundheitssystem

Die oben genannten Komplikationen, die aus dem Auftreten von IOH/POH folgen können, sind für das Patient*innenkollektiv ein negativer prognostischer Faktor hinsichtlich der weiteren Lebensqualität und in manchen Fällen auch der Lebenserwartung. Hinzu kommen die Kosten für das Gesundheitssystem, die durch die Behandlung der Komplikationen und deren weiteren oft auch lebenslang andauernden Folgen (z.B. Dialyse, Rehabilitationsbehandlung, Physio-/Psychotherapie) entstehen. In einer Modellberechnung konnte beispielsweise für die Vereinigten Staaten eine bedeutsame Kostenreduktion durch die Vermeidung von IOH nachgewiesen werden.⁴⁹ So würden während eines Krankenhausaufenthalts die Kosten hinsichtlich AKI um 281 \$ pro Patient*in und die Kosten für MINS um 186 \$ pro Patient*in gesenkt werden. Angewendet auf die durchschnittliche Anzahl der Patient*innen in lediglich einem Krankenhaus, resultiert daraus eine Kostenreduktion von 1,1 – 4,6 Millionen \$ pro Jahr. In Anbetracht der Tatsache, dass mehr als 300 Millionen nicht-herzchirurgische Eingriffe weltweit erfolgen, sind die

Ressourcen, die durch eine Vermeidung von IOH/POH zur Verfügung stünden, von hoher Relevanz für das Gesundheitssystem.⁵⁰

1.3 Ziele der Arbeit

Ziel dieser systematischen Literaturübersicht ist es, die aktuelle Datenlage über die Definition, Häufigkeit, Schweregrad und die Dauer der intra- und postoperativen Hypotonie (IOH und POH) bei Patient*innen, die sich nicht herzchirurgischen Eingriffen in Allgemein- oder Regionalanästhesie unterziehen, zusammenzufassen. Ein weiteres Ziel ist es, den Zusammenhang zwischen Hypotonie und postoperativen Komplikationen zu quantifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse gemäß der PRISMA 2020-Checkliste durchgeführt. Die Registrierung bei PROSPERO (internationales Register für systematische Übersichtsarbeiten) erfolgte am 08.09.2019 (Registrierungsnummer: CRD42019140021). Für diese Arbeit wird kein Ethikvotum benötigt, da die Grundlage der Arbeit durch bereits veröffentlichte anonymisierte Daten gebildet wird.

2.2 Definition der Endpunkte

Für die erste Fragestellung (Definition, Inzidenz und Dauer von IOH/POH) war das Auftreten einer intra-/postoperativen Hypotension der **primäre Endpunkt**. Für die zweite Fragestellung (Assoziation IOH/OH mit einem postoperativen Outcome) waren kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse (MACE: Myokardinfarkt, Herzstillstand, Herzversagen, kardiogener Schock, Apoplex/TIA) sowie Mortalität jeglicher Ursache **primäre Endpunkte**. Als **sekundäre Endpunkte** für die zweite Fragestellung wurden das Auftreten von AKI, einer anderen thromboembolischen Komplikation (LAE, TVT) eines postoperativen Delirs und die ungeplante Aufnahme auf die ICU, sowie die Dauer des ICU-Aufenthalts betrachtet. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich auf 30 Tage nach einem Eingriff. Sekundär wurden mittel- (<12 Monate) und langfristige (>12 Monate) Ereignisse und Verläufe ausgewertet, sofern diese in den eingeschlossenen Studien angegeben wurden.

Die Hauptexposition bestand im Auftreten von intraoperativer und/oder postoperativer Hypotension wie in der jeweiligen Studie definiert.

2.3 Suchstrategie und Studienselektion

Es wurden ausschließlich prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien einschließlich Kohorten, die in randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) eingebettet sind, evaluiert. Die durchsuchten Datenbanken waren PubMed

(MEDLINE), EMBASE, CINAHL und Web of Science. Quellen für graue Literatur waren Opengrey, SCOPUS and ClinicalTrials.gov. Der Suchstrang wird im Anhang erläutert. (Siehe App.1)

Die Suche wurde initial am 20.12.2019 für den Zeitraum ab dem Aufzeichnungsbeginn der Datenbanken bis zum 20.12.2019 durchgeführt und am 09.07.2023 für den Zeitraum 2020 bis 2023 wiederholt, um die aktuelle Literatur mit einzubeziehen. Die elektronische Suche wurde durch manuelle Suche der Referenzlisten aller eingeschlossenen Studien ergänzt

Die Evaluation der Eignung erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Untersucher*Innen anhand prädefinierter Kriterien. In *Tabelle 2* ist der Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Alter der Patient*innen > 18 Jahre• Anästhesie mit und ohne Regionalanästhesie/neuroaxialen Verfahren• Stationäre Patient*innen• Nicht-kardiochirurgische Eingriffe• Information über Inzidenz und/oder Dauer von IOH/POH und über gewünschte Endpunkte vorhanden• Sprachen: deutsch, englisch	<ul style="list-style-type: none">• Alter der Patient*innen < 18 Jahren• Eingriff ausschließlich in Lokalanästhesie• Ambulante Eingriffe• Herzchirurgische Eingriffe• Keine Angabe über Endpunkte

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Selektion der Studien / IOH:Intraoperative Hypotension POH: Postoperative Hypotension

Die Treffer der digitalen Suche wurden nach Datenbank sortiert, in EndNote X9.3.3 gesammelt und die Duplikate automatisiert ausgeschlossen. Das Screening bezüglich Eignung erfolgte stufenweise durch zwei unabhängige Untersucher*innen (J.T. und O.A.). In Phase 1 wurden die Überschriften der Artikel gesichtet. Artikel, anhand derer Überschriften sicher erkennbar war, dass sie den oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprechen, wurden ausgeschlossen. In Phase 2 erfolgte die Evaluation der Abstracts der in Stufe 1 eingeschlossenen Titel und in Stufe 3 die Evaluation der Volltexte, die in Stufe 2 eingeschlossen wurden. Hierdurch hat jeder Untersucher eine Liste aus eingeschlossenen Artikeln generiert.

Die Listen der 2. unabhängigen Assessor*innen wurden daraufhin verglichen und auf Übereinstimmung geprüft. Fälle von Nicht-Übereinstimmung bezüglich Eignung wurden diskutiert und eine Konsensentscheidung getroffen. Falls keine Einigung über den Ein- oder Ausschluss einer Studie erzielt werden konnte, wurde dies mit einer unabhängigen dritten Person (G.L.B.) besprochen. In *Abb. 1* wird das Schema des Selektionprozesses gezeigt.

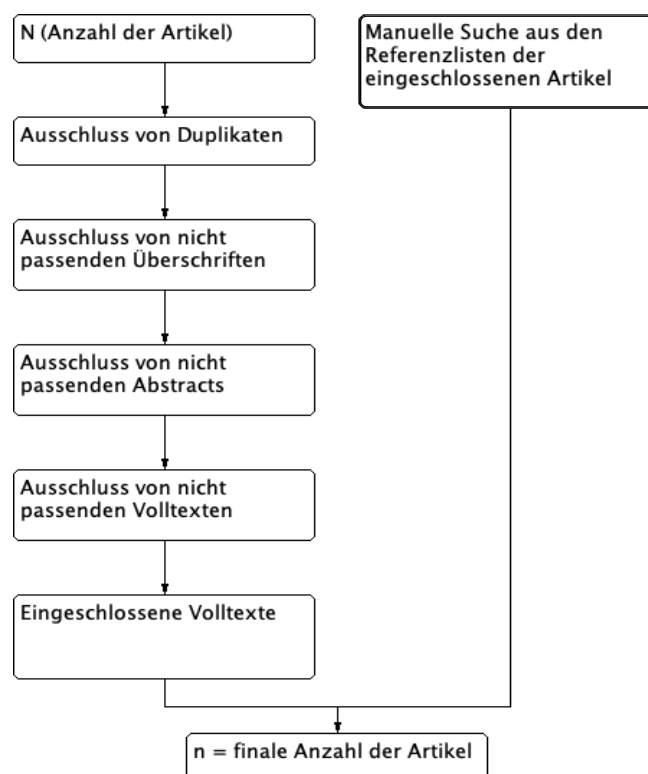


Abb. 1: Ablauf des Screening – Verfahrens

2.4 Qualitätsbewertung

Die Qualitätsbewertung der Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien erfolgte mittels der *Newcastle Ottawa Scale* (NOS), die die methodische Qualität der Studien anhand von einem Sterne-System bewertet und damit einen Anhalt über das Biasrisiko gibt. Die NOS setzt sich aus drei Kategorien zusammen: Selektion der zu untersuchenden Gruppe (max. 4 Sterne), Vergleichbarkeit (max. 2 Sterne) und die Endpunkte (max. 3 Sterne). Die erzielten Sterne aus allen drei Kategorien wurden zur einer Gesamtpunktzahl addiert. Es wurde zwischen einem niedrigen (7-9 Sterne), mittleren (4-6 Sterne) und hohem (0-3 Sterne) Biasrisiko differenziert. Eine Übersicht über die NOS - Qualitätsbewertung befindet sich im Anhang. (Siehe App.2)

2.5 Datenextraktion

Aus jeder eingeschlossenen Studie wurden folgende Daten extrahiert: DOI, Autor*in, Jahr der Veröffentlichung, Art der Operation, Gesamtanzahl der Patient*innen, durchschnittliches Alter, Geschlechterverteilung, Anzahl der Notoperationen, Anästhesiemethode, Methode der Blutdruckmessung (nicht-invasive oder invasive Blutdruckmessung), Definition und Inzidenz von Hypotension, Definition und Inzidenz der aufgetretenen Endpunkte und schließlich die Anzahl der Patient*innen, die exponiert waren und einen der genannten Endpunkte aufweisen. Falls eine Studie mehrere Definitionen für Hypotension erfasste, wurden die Daten aus den Gruppen mit der am häufigsten verwendeten Definition für Hypotension erfasst. Die gesammelten Daten wurden in eine voreingestellte Excel-Datei (Version 16.72) eingegeben und anschließend in Kreuztabellen dargestellt.

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Qualitative Analyse

Studien, die die Einschlusskriterien erfüllt haben, aber für eine Extraktion der Kreuztabellen nicht geeignet waren, wurden in die qualitative Analyse mit einbezogen.

2.6.2 Quantitative Analyse

Die eingeschlossenen Studien, bei denen die Extraktion der Kreuztabellen möglich war, wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, die sich jeweils an den Endpunkten orientieren:

- **Gruppe 1:** IOH + POH und MACE, LAE und TVT
- **Gruppe 2:** IOH + POH und Mortalität
- **Gruppe 3:** IOH + POH und renale Komplikationen
- **Gruppe 4:** isolierte POH + alle Arten von Komplikationen

Für alle dichotomen Endpunkte wurden Forrest Plots (Walddiagramme) erstellt, um die gepoolten Effektschätzer numerisch und graphisch darzustellen. Wir wählten hierbei das Modell zufallsbedingter Effekte (*random effects model*), da wir aufgrund der Heterogenität der Studien nicht davon ausgehen konnten, dass IOH/POH bei jeder Studie einen gleich ausgeprägten Effekt hatte. Zusätzlich wurde eine I^2 – Testung durchgeführt, um die statistische Heterogenität der Studien zu erfassen. Funnel Plots wurden erstellt, um die Effekte kleiner Studien (insbesondere Publikationsbias) und den Effekt einzelner Studien zu visualisieren. Die quantitative Datenanalyse wurde mit dem Computerprogramm *Review Manager 5.3* (RevMan5, Version 5.3.5) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

Insgesamt sind nach dem automatischen Ausschluss von Duplikaten 24.746 Artikel ermittelt worden. Eine nach den jeweiligen Datenbanken sortierte Übersicht befindet sich in *Tabelle 3*. Nach dem Screening der Überschriften und der Abstracts blieben für die Analyse der Volltexte insgesamt 314 Artikel.

Name der Datenbank	Anzahl der Artikel
PubMed (MEDLINE)	5.437
EMBASE	10.266
CINAHL	3.668
Web of Science	0
Opengrey	5
Scopus	5.283
ClinTrials.gov	87

Tabelle 3: Übersicht über die Anzahl der Studien nach einzelnen Datenbank sortiert

Schlussendlich konnten aus der systematischen Literaturrecherche **29** Studien und aus der manuellen Suche **1** Studie in die quantitative Analyse eingeschlossen werden. Insgesamt **10** weitere Studien haben zwar die Einschlusskriterien erfüllt, jedoch war die Anfertigung von Kreuztabellen mit den dort vorhandenen Daten nicht möglich. Daher wurden diese Studien in die qualitative Analyse mit einbezogen. Somit wurden insgesamt **40** Studien analysiert. Die Ergebnisse des Screeningverfahrens werden in *Abb. 2* zusammengefasst. Die Studien wurden in dem Zeitraum 1990 – 2023 publiziert. Eine Übersicht der für die Analyse relevanten Informationen aus den Studien befindet sich in *Tabelle 4 - 8*. Insgesamt handelt es sich bei den eingeschlossenen Studien um 3 Fall-Kontroll-Studien, 2 Kohorten, die in RCTs eingebettet sind und 35 Kohortenstudien.

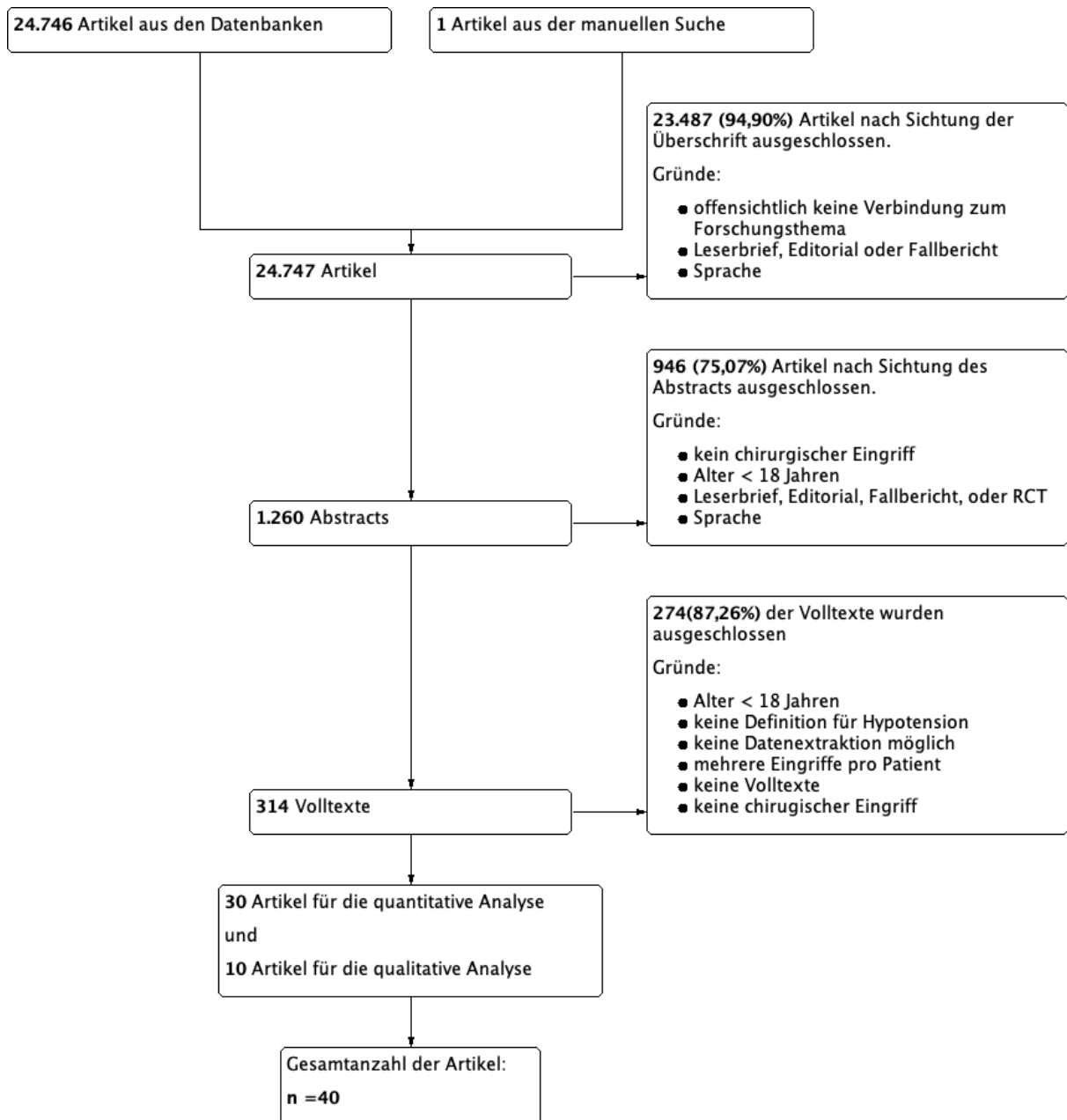


Abb. 2: Ergebnisse des Screening – Verfahrens

Nr.	Autor*In	Jahr	Messmethode	Definition	Patient*Innen (n)	IOH (n)/ [%]	POH (n)/ [%]	Komplikationen	Anzahl Komplikationen (n) [%]	IOH/POH + Komplikation (n) [%]
1	Abbott	2018	NIBP	SBP < 100mmHg	16079	9891[61,51]	-	MINS	1197[7,44]	711[4,42]
								MI	454[2,82]	276[1,71]
								Mortalität	315[1,95]	222[1,38]
2	Alghanem	2020	NIBP + IBP	≥30% Abfall des SBP	502	91[18,12]	-	AKI	6[1,19]	3[0,59]
								MI	4[0,79]	1[0,19]
								Schlaganfall	3[0,59]	2[0,39]
								Lungenembolie	8[1,59]	2[0,39]
3	Bijker	2009	NIBP + IBP	1. SBP < 100, 90, 80, 70 mmHg 2. MAP < 70, 60, 50, 40 mmHg	1705	652[38,24]	-	Mortalität	88[5,16]	53[3,10]
4	Brinkmann	2015	IBP	MAP < 65mmHg	40	35[87,5]	-	AKI	8 [20]	7[17,5]
5	Hallqvist	2016	-	>50% Abfall des SBP unter BL	300	224[74,66]		Myokardschäden	90[30]	21[7]
								MI	15[5]	8[2,6]
6	Hallqvist	2018	IBP	1. SBP < 40% unter BL 2. SBP 50% unter BL	470	354[75,31]	-	AKI	127[27,02]	115[24,46]
7	Hallqvist	2021	-	SBP 20, 21-40, 41-50, >50mmHg unter BL	652	110[16,87]		MI	326[50]	70[10,73]

Tabelle 4: Quantitative Analyse: Analyisierte Daten der eingeschlossenen Studien / NIBP: non-invasive blood pressure, IBP: invasive blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, BL: Baseline, MINS: myocardial injury after noncardiac surgery MI: Myokardinfarkt, AKI: acute kidney injury.

Nr.	Autor*in	Jahr	Messmethode	Definition Hypotension	Patient*innen (n)	IOH (n)/[%]	POH (n)/[%]	Komplikationen	Anzahl Komplikationen (n)/[%]	IOH/POH + Komplikationen (n)/[%]
8	Jang	2019	-	1. SBP < 80mmHg 2. MAP < 55-60mmHg	248	117[47,17]	-	AKI	44 [17,74]	26 [10,48]
9	Kobayashi	2021	NIBP + IBP	SBP<90/85/80/75/70mmHg	6296	997[15,83]	-	AKI	431[6,84]	55[0,87]
10	Kwon	2018	IBP	MAP < 90mmHg	1136	-	569[50,08]	AKI	777[68,39]	422[37,14]
11	Lee	2020	NIBP	MAP < 60mmHg	195	98[50,25]	.	Myokardschaden	53[27,17]	25[12,82]
12	Liang	2021	-	1. MAP < 65mmHg 2. SBP < 90mmHg	112	63[56,25]	-	Lungenembolie	28[25]	20[17,85]
13	Liem	2020	NIBP + IBP	MAP<75 mmHg	1710	-	1017[59,47]	Myokardschaden	238[13,91]	164[9,59]
14	Monk	2015	NIBP + IBP	1. 2x SD von BL (aller Patient*innen) 2. SBP < 90mmHg 3. SBP, MAP, DBP Abfall um 30-39%, 40-49%, >50%	18.756	12483[66,55]	-	Mortalität	334[1,78]	262[1,39]
15	Park	2020	NIBP + IBP	MAP < 65mmHg	45520	32101[70,52]	-	AKI	2230[4,89]	1827[4,01]

Tabelle 5: Quantitative Analyse: Analytierte Daten der eingeschlossenen Studien / NIBP: non-invasive blood pressure, IBP: invasive blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, BL: Baseline, AKI: acute kidney injury

Nr	Auto*In	Jahr	Messmethode	Definition	Patient*Innen (n)	IOH (n)/[%]	POH (n)/[%]	Komplikationen (n)/[%]	Komplikationen (n)/[%]	IOH/POH + Komplikation (n)/[%]
16	Pin – On	2017	IBP	1.SBP < 90mmHg 2.MAP < 20% d.BL	100	33[33]	-	Mortalität	10[10]	10[10]
17	Raji	2018	-	1.SBP < 80mmHg 2.Abfall > 20% d.BL	219	13[5,93]	-	AKI	49[22,37]	4[1,82]
18	Roshanov	2019	NIBP + IBP	SBP<90mmHg	995	161[16,18]	236[23,71]	MI	71[7,13]	42[4,22]
19	Sabaté	2011	-	≥20mmHg Abfall des MAP	3387	313[9,24]	-	MACE	8[0,80]	6[0,60]
20	Shin	2018	-	1.SBP < 80mmHg 2.MAP < 55- 60mmHg	481	317[65,90]	-	AKI	146[4,31]	35[1,03]
21	Sun	2015	IBP	MAP<65mmHg	5127	4811[93,83]	-	AKI	57[11,85]	37[7,69]
22	Tang	2019	-	MAP<65mmHg	4952	2766[55,85]	-	AKI	324[6,31]	315[6,14]
23	Wadhwa	2021	-	1.MAP < 60mmHg 2.MAP < 60- 70mmHg	301	13[4,31]	-	AKI	186[3,75]	137 [2,76]
								Delir	0[0]	0[0]
								Thrombose	7[2,33]	1[0,33]
								Schlaganfall	8[2,65]	0[0]
								MI	1[0,33]	0[0]
									2	0

Tabelle 6: Quantitative Analyse: Analysierte Daten der eingeschlossenen Studien / NIBP: non-invasive blood pressure, IBP: invasive blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, BL: Baseline, MACE: major adverse cardiovascular Events MI: Myokardinfarkt, AKI: acute kidney injury

Nr.	Author*in	Jahr	Messmethode	Definition	Patient*innen (n)	IOH (n) [%]	POH (n)/[%]	Komplikationen	Komplikationen (n)/[%]	IOH/POH + Komplikation (n)/[%]
24	Weinstein	2018	IBP	MAP < 60mmHg	2431	2199[90,45]		AKI	45[1,85]	40[1,65]
25	Wong	1997	NIBP + IBP	SBP < 90mmHg	290	-	36[12,41]	Schlaganfall/Tod	45[15,51]	3[1,03]
								Kardiale	78 [26,89]	5 [1,72]
								Komplikationen: Angina, CHF, Arrhythmie, MI		
26	Wongtangman	2021	-	MAP < 55mmHg	358391	160109[44,67]	-	Schlaganfall	1553[0,43]	811[0,23]
27	Yang	2023	IBP	SBP < 80mmHg SBP < 65mmHg	137	27[19,71]	-	Schlaganfall	14[10,22]	11[8,03]
28	Yeheyis	2021	-	SBP<90mmHg f	54	29[53,70]	-	Mortalität	6[11,11]	3[5,56]
29	Yu	2018	IBP	MAP < 70mmHg	662	176[26,58]	-	AKI	107[16,16]	78[11,78]
30	Zhan	2022	-	SBP < 80mmHg MAP < 55-60mmHg	308	25[8,11]	-	AKI	37[12,01]	13[4,22]

Tabelle 7: Quantitative Analyse: Analysierte Daten der eingeschlossenen Studien / NIBP: non-invasive blood pressure, IBP: invasive blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, BL: Baseline, CHF: chronic heart failure, AKI: acute kidney injury

Nr.	Author*In	Jahr	Messmethode BD	Definition Hypotension	Patient*Innen	IOH (n)/[%]	POH (n)/[%]	Komplikationen (n)/[%]	Komplikationen (n)/[%]	IOH/POH + Komplikation (n)/[%]
1	Charlson	1990	NIBP + IBP	≥ 20mmHg MAP - Abfall	254	62%	-	kardiale Mortalität Lungenödem Herzversagen	3[1,18] 2[0,79] 10[3,94]	- - -
2	Duan	2023	-	MAP ≤ 65mmHg	605	-	-	Renale Dysfunktion Delir	16[6,29] 89[14,71]	- -
3	Khanna	2019	NIBP + IBP	MAP < 70mmHg MAP < 80mmHg	2766	-	-	MINS/Mortalität	98[3,54]	-
4	Maheshwari	2018	-	MAP < 65mmHg	42825	24102[56,28]	-	AKI	2328[5,43]	-
5	Putowski	2021	NIBP + IBP	MAP < 65mmHg	508	244[48,03]	-	Organminderperfusion	38[7,48]	-
6	Salmasi	2017	NIBP + IBP	MAP < 65mmHg	57315	-	-	MINS AKI	1760[3,07] 3215[5,61]	- -
7	Senne	2022	NIBP + IBP	MAP – Abfall 30% der BL	67	62[92,54]	-	Aufnahme auf der ICU	-	-
8	Sessler	2018	-	SBP < 90mmHg	9765	3404[34,85]	-	Mortalität/MI	667[6,83]	249[2,55]
9	Srisawat	2018	-	MAP < 65mmHg	64	-	-	AKI	23[35,94]	-
10	Tassoudis	2011	IBP	MAP < 60mmHg MAP < 70mmHg MAP Abfall > 30%	100	-	-	-	-	-

Tabelle 8: Qualitative Analyse: Analytierte Daten der eingeschlossenen Studien / NIBP: non-invasive blood pressure, IBP: invasive blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, BL: Baseline, MINS: myocardial injury after noncardiac surgery, ICU: intensive care unit, AKI: acute kidney injury

3.2 Qualitätsanalyse

	Selection bias	Comparability	Outcome
Abbott, 2018	+	?	+
Alghanem 2020	?	-	+
Bijker 2009	+	+	+
Brinkmann 2015	+	-	+
Charlson 1990	?	-	?
Duan 2023	+	+	+
Hallqvist 2016	+	?	+
Hallqvist 2018	+	+	+
Hallqvist 2021	+	+	+
Jang 2019	+	+	+
Khanna 2019	+	?	+
Kobayashi 2021	+	+	+
Kwon 2018	+	+	+
Lee 2020	+	+	+
Liang 2021	+	?	+
Liem 2020	+	?	+
Maheshwari 2018	+	+	+
Monk 2015	+	-	+
Park 2020	+	-	+
Pin-On 2017	-	-	+
Putowski 2021	?	-	?
Raji 2018	+	-	+
Roshanov 2019	+	?	+
Sabaté 2011	+	+	+
Salmasi 2017	+	?	+
Senne 2021	+	?	+
Sessler 2018	?	?	+
Shin 2018	+	+	+
Srisawat 2018	?	+	+
Sun 2015	+	?	+
Tang 2019	+	?	+
Tassoudis 2011	+	+	+
Wadhwa 2021	?	-	?
Weinstein 2018	+	+	+
Wong 1997	+	-	+
Wongtangman 2021	+	+	+
Yang 2023	+	+	+
Yeheyis 2021	?	-	+
Yu 2018	+	-	+
Zhan 2022	+	+	+

Abb. 3: Übersicht über das Biasrisiko einzelner Studien

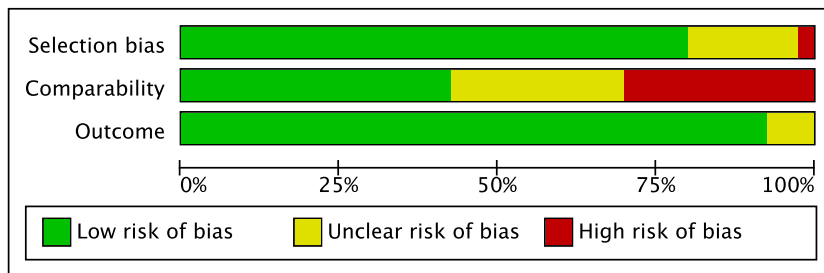


Abb. 4: Graphik Qualitätsanalyse

In Abb. 3 und 4 wird eine Übersicht über die Qualitätsanalyse mittels der NOS dargestellt. In diesem Fall wird ein niedriges Biasrisiko mit grün, ein mittleres mit gelb und ein hohes mit rot gekennzeichnet. Insgesamt hatten von 40 eingeschlossenen Studien 24 Studien (60 %) ein niedriges, 13 (32,5 %) ein mittleres und 3 (7,5 %) ein hohes Biasrisiko. In den einzelnen Kategorien war das Ergebnis wie folgt:

3.2.1 Selektion (Selection bias)

In Bezug auf Selektionsbias wurde bei 32 (80%) Studien ein niedriges, bei 7 (17,5%) Studien ein mittleres und bei einer Studie (2,5%) ein hohes Biasrisiko festgestellt.

3.2.2 Vergleichbarkeit (Comparability)

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit konnte bei 18 (36,58%) Studien ein niedriges, bei 11 (24,39%) ein mittleres und bei 12 (39,02%) ein hohes Biasrisiko gezeigt werden.

3.2.3 Erfassung der Exposition/der Endpunkte (Outcome)

Hier zeigten 38 (92,68%) von 41 eingeschlossenen Studien ein niedriges, 3 (7,31%) ein mittleres und 0 (0%) Studien ein hohes Biasrisiko.

3.3 Inzidenz der Hypotension

Von den insgesamt 40 eingeschlossenen Studien haben 36 die Inzidenz von IOH und lediglich 3 die Inzidenz der POH behandelt. Eine Studie (Roshanov et al.) führt die Inzidenz für IOH und POH auf. Die Gesamtanzahl der operierten Patient*innen betrug $n = 585.571$. Insgesamt haben 257.688 Patient*innen eine IOH/POH entwickelt. Bei 581.440 Patient*innen wurde die Inzidenz von IOH erfasst, bei 4.131 Patient*innen die Inzidenz von POH. Davon hatten 255.830 Patient*innen ausschließlich eine IOH und 1.858 ausschließlich eine POH. Die Inzidenz der IOH war somit 43,99% und die Inzidenz der POH 44,97%.

3.4 Definition der Hypotension

Es wurde zwischen absoluten Grenzwerten für Hypotension und einer relativen Abweichung (in % oder in mmHg) unterschieden. Die Definition für Hypotension orientierte sich am SBP, am MAP oder an der Abweichung von einer vorher ermittelten Baseline der in die Studie eingeschlossenen Patienten. In manchen ($n=14$) Studien befanden sich mehrere Definitionen für Hypotension. In den eingeschlossenen Studien wurden kumulativ 21 unterschiedliche Definitionen für Hypotension erfasst. Die häufigste Definition für Hypotension war ein absoluter SBP $< 90\text{mmHg}$ (in 9 Studien) oder ein MAP $< 65\text{ mmHg}$ (in 12 Studien).

3.5 Dauer der Hypotension

Auch der Cut-off-Wert für die Mindestdauer der Hypotension wurde in den Studien unterschiedlich definiert. In 17 Studien haben sich die Autor*innen auf eine Zeitangabe für die Mindestdauer der IOH/POH festgelegt. In den restlichen 23 Studien fehlt die Angabe zum Cut-off. Der häufigste Cutt-off-Wert lag bei $> 5\text{min}$ (in 8 Artikeln). Die restlichen Cut-off-Werte betragen ab 1min (in 4 Artikeln), $> 10\text{min}$ (in 3 Artikeln) und 5-10min und $\geq 1\text{h}$ in jeweils einem Artikel.

In 8 Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer der IOH/POH pro Fall (in min) und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen beschrieben. In einer

davon (Duan et al.) wurde ein Cut-off-Wert für die Mindestdauer der Hypotension beschrieben. In 7 von 8 Studien war eine längere Dauer der IOH/POH mit einer postoperativen Komplikation (MINS, AKI, Delir, LAE) assoziiert, davon in 5 Studien statistisch signifikant mit einem p-Wert $<0,05$. In einer Studie gab es zwischen den Gruppen mit und ohne negativem Outcome keine Differenz in der Dauer der IOH/POH. Der p-Wert wurde hier nicht angegeben, sodass über die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses keine Aussage getroffen werden kann.

3.6 Assoziation zwischen IOH/POH und postoperativen Komplikationen

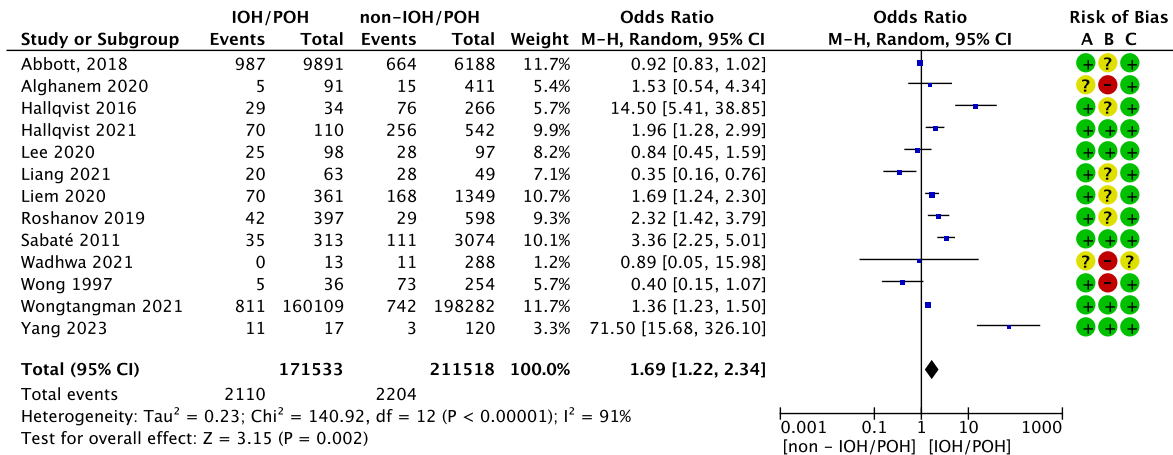
Die Assoziation zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes werden im Folgenden mittels Forrest Plots dargestellt. Dabei wurden die extrahierten Daten aus den einzelnen Studien zusammengetragen (Pooling) und die Konfidenzintervalle als horizontale Linien dargestellt. Die Größe der Quadrate stellt die Gesamtfallzahl dar und gibt somit einen Hinweis auf die Größe der Studie. Kreuzt ein Konfidenzintervall die vertikale Linie, die einer Odds Ratio von 1 entspricht, gilt das Ergebnis als nicht signifikant, da potenziell keine Assoziation zwischen IOH/POH und der Komplikation besteht.

In den dazugehörigen Funnel Plots werden auf der x-Achse die Effektstärke als Odds Ratio und auf der y – Achse der logarithmische Standardfehler der Odds Ratio einzelner Studien und damit die Präzision der Studien beschrieben. Jeder einzelne Punkt im Funnel Plot stellt eine der analysierten Studien dar. Die Konfidenzintervalle sind aufgrund des gewählten Modells zufallsbedingter Effekte (*random effects model*) obsolet und sind daher nicht dargestellt.

3.6.1 Gruppe 1: IOH und POH und kardio- /cerebrovaskuläre Komplikationen, LAE und TVT

In dieser Gruppe wurde der Zusammenhang zwischen MACE, LAE und TVT und IOH untersucht. Aus insgesamt 13 Studien konnten Informationen über den Zusammenhang zwischen Intra- und Postoperativer Hypotension und MACE, LAE und TVT gewonnen werden (*Abb. 5*). Davon hatten 9 Studien ein niedriges, 4 ein mittleres und 0 ein hohes Biasrisiko. Die Wahrscheinlichkeit, eines der genannten Outcomes zu entwickeln war in der

IOH/POH Gruppe höher mit einer OR = 1,69 und KI 95% [1,22 - 2,34] (Z-Test = 3,15 p = 0,002). Die Heterogenität war hoch. ($I^2 = 91\%$).



Risk of bias legend
(A) Selection bias
(B) Comparability
(C) Outcome

Abb. 5 **Forrest Plot: Quantitative Datenanalyse der Assoziation zwischen IOH/POH und MACE, TVT und LAE**
Der gepoolte Gesamteffekt (fett gedruckt) wird mittels Odds Ratio dargestellt / M-H: Mantel – Haenszel, CI: confidence interval

Der Funnel Plot (Abb. 6) dieser Gruppe weist eine klare Asymmetrie auf: die meisten Studien kumulieren in der oberen Hälfte und lediglich eine Studie mit geringer Fallzahl (Wadhwa et al. 2021) befindet sich in der unteren Hälfte.

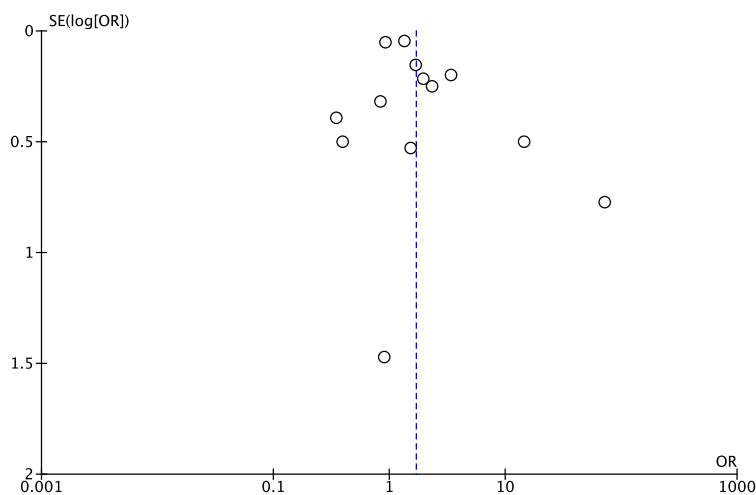
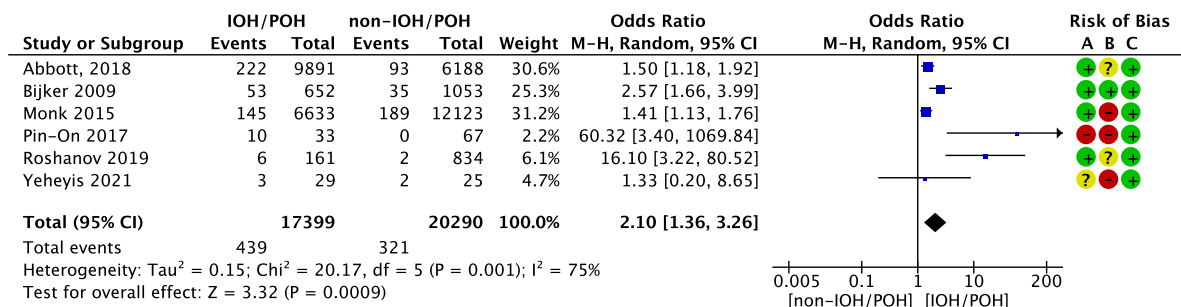


Abb. 6 **Funnel Plot der Studien aus Gruppe 1** Die vertikale Linie stellt die durchschnittliche Effektgröße (OR) dar. Die Punkte stehen für die einzelnen analysierten Studien / SE: Standard error, log: Logarithmus, OR: odds ratio

3.6.2 Gruppe 2: IOH und POH und Mortalität

In 6 Studien konnten Informationen über den Zusammenhang zwischen Intra- und Postoperativer Hypotension und der Gesamtmortalität gewonnen werden (Abb.7). Davon hatten 4 Studien ein niedriges, 1 ein mittleres und 1 ein hohes Biasrisiko. Es konnte gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko in der Gruppe mit IOH/POH höher war (OR = 2,10, KI 95% [1,36 - 3,26], Z = 3,32 p = 0,0009). Auch hier war die Heterogenität der Studien hoch mit $I^2 = 75\%$.



Risk of bias legend

- (A) Selection bias
- (B) Comparability
- (C) Outcome

Abb. 7 Forrest Plot: Quantitative Datenanalyse der Assoziation zwischen IOH/POH und Mortalität Der gepoolte Gesamteffekt (fett gedruckt) wird mittels Odds Ratio dargestellt / M-H: Mantel – Haenszel, CI: confidence interval

Der Funnel Plot dieser Gruppe (Abb.8) ist ebenfalls asymmetrisch. Fünf Studien befinden sich in der oberen Hälfte und lediglich eine (Pin-On et al., 2017) in der unteren Hälfte, was auf ein Fehlen von Studien mit geringeren Fallzahlen hinweist. Außerdem ist eine Tendenz in der Verteilung nach rechts, also in Richtung der Gruppe mit IOH/POH sichtbar.

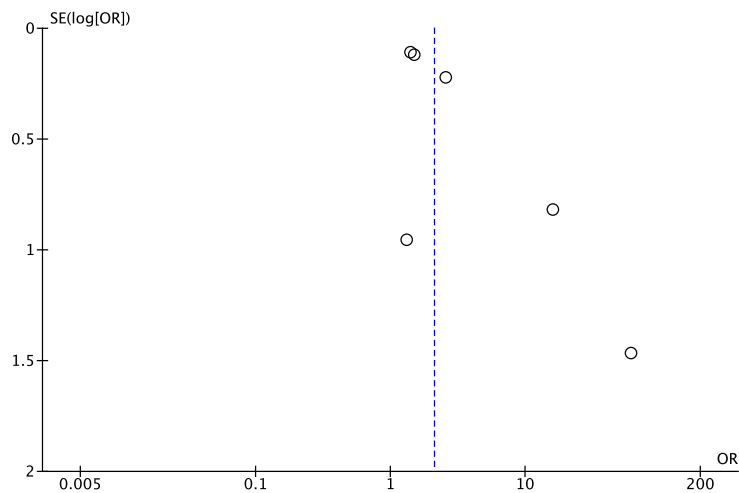
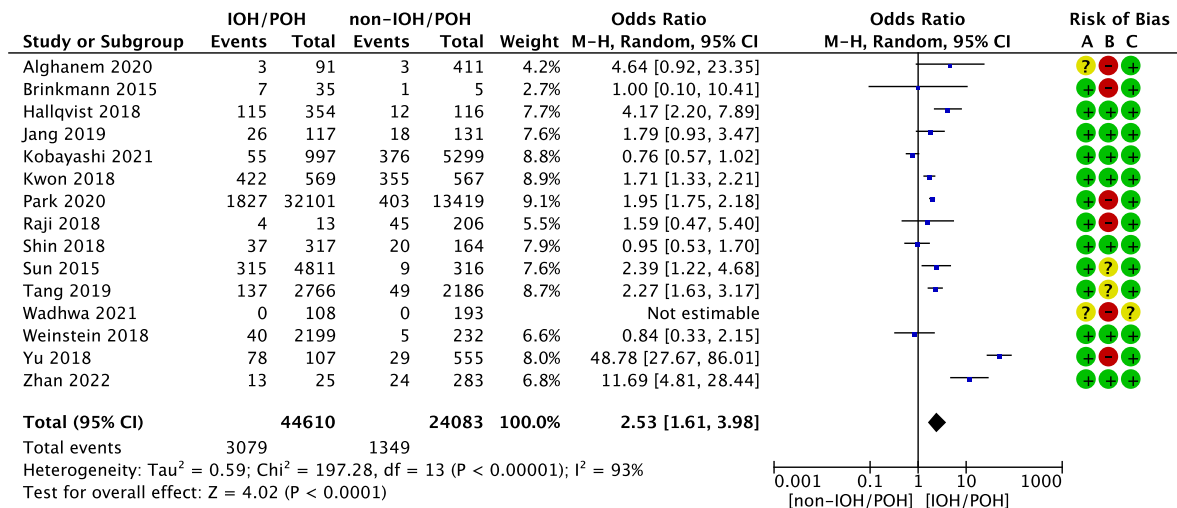


Abb. 8 Funnel Plot der Studien aus Gruppe 2 Die vertikale Linie stellt die durchschnittliche Effektgröße (OR) dar. Die Punkte stehen für die einzelnen analysierten Studien / SE: Standard error, log: Logarithmus, OR: odds ratio

3.6.3 Gruppe 3: IOH und POH und renale Komplikationen

In 15 Studien konnten Informationen über den Zusammenhang zwischen Intra- und Postoperativer Hypotension und renalen Komplikationen gewonnen werden (Abb. 9). Davon hatten 7 Studien ein niedriges, 8 ein mittleres und 0 ein hohes Biasrisiko. Es konnte gezeigt werden, dass renale Komplikationen häufiger in der Gruppe mit IOH/POH auftreten (OR = 2,53 und KI 95% [1,61 - 3,98], Z = 4,02 p < 0,0001). Die Heterogenität der Studien war auch hier hoch ($I^2 = 93\%$).



Risk of bias legend

- (A) Selection bias
- (B) Comparability
- (C) Outcome

Abb. 9 Forrest Plot: Quantitative Datenanalyse der Assoziation zwischen IOH/POH und AKI Der gepoolte Gesamteffekt (fett gedruckt) wird mittels Odds Ratio dargestellt / M-H: Mantel – Haenszel, CI: confidence interval

Im dazugehörigen ebenfalls asymmetrischen Funnel Plot (Abb. 10) ist zu sehen, dass keine Studien in der unteren Hälfte existieren, sodass auch hier die Studien mit kleineren Fallzahlen fehlen.

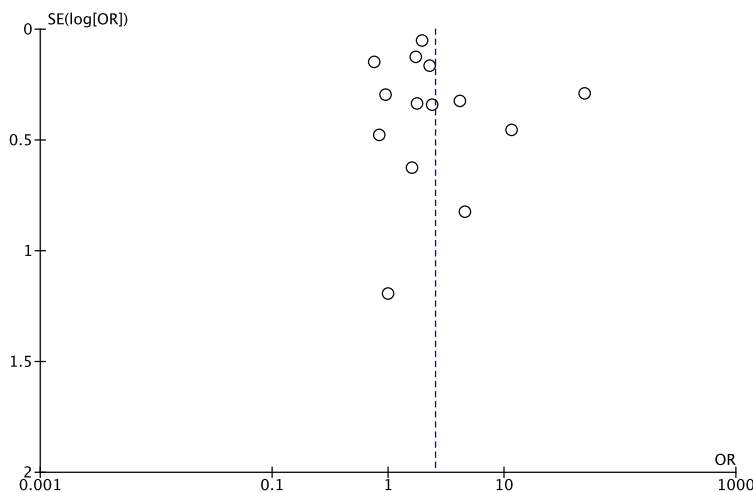
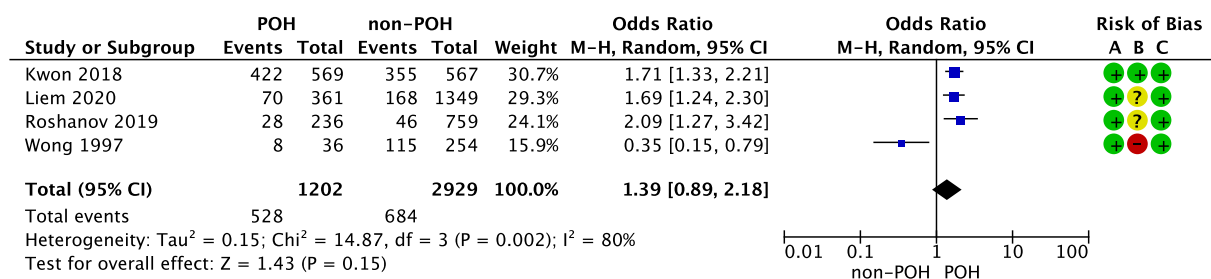


Abb. 10 Funnel Plot der Studien aus Gruppe 3 Die vertikale Linie stellt die durchschnittliche Effektgröße (OR) dar. Die Punkte stehen für die einzelnen analysierten Studien / SE: Standard error, log: Logarithmus, OR: odds ratio

3.6.4 Gruppe 4: Isolierte POH und alle Arten von Komplikationen

Der Zusammenhang zwischen isolierter postoperativer Hypotension (POH) und jeglicher Art von Komplikationen wurde evaluiert. Dieser Sachverhalt wurde in 4 Studien beschrieben (Abb. 11). Davon hatten 3 Studien ein niedriges, 1 ein mittleres und 0 ein hohes Biasrisiko. In der Analyse der Daten wurde festgestellt, dass auch bei alleiniger postoperativer Hypotension ebenfalls tendenziell negative postoperative Ereignisse auftreten (OR = 1,39 und KI 95% [0,89 – 2,18], Z = 1,13 p = 0,15), allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Die Studien konnten mit einem I² = 80% ebenfalls als stark heterogen gewertet werden.



Risk of bias legend

- (A) Selection bias
- (B) Comparability
- (C) Outcome

Abb. 11 Forrest Plot: Quantitative Datenanalyse der Assoziation zwischen POH und allen negativen Outcomes Der gepoolte Gesamteffekt (fett gedruckt) wird mittels Odds Ratio dargestellt / M-H: Mantel – Haenszel, CI: confidence interval

Im Funnel Plot der Gruppe 4 (Abb. 12) zeigte sich ebenfalls eine Asymmetrie und eine Tendenz nach rechts, insbesondere da hier nur eine Studie (Wong et al. 1997) existiert, die keinen Effekt von POH auf alle negativen Outcomes zeigt. Dies war ebenfalls die einzige Studie mit vergleichsweise kleinen Fallzahlen.

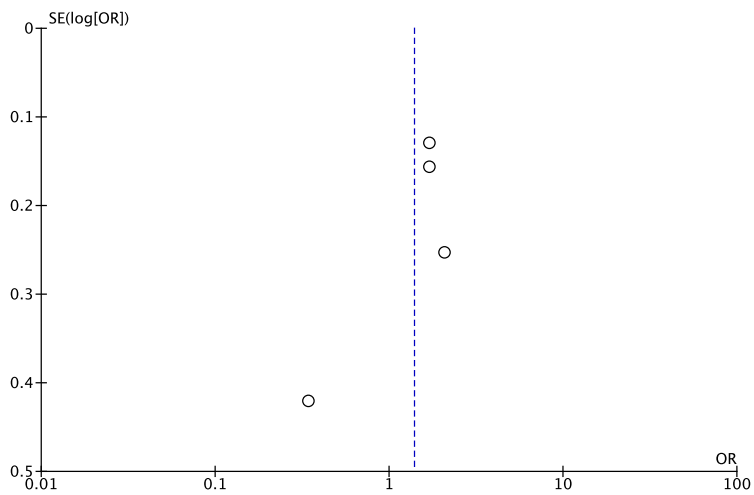


Abb. 12 **Funnel Plot der Studien aus Gruppe 4** Die vertikale Linie stellt die durchschnittliche Effektgröße (OR) dar. Die Punkte stehen für die einzelnen analysierten Studien / SE: Standard error, log: Logarithmus, OR: odds ratio

Lediglich jeweils eine Arbeit, die die Einschlusskriterien des Screenings erfüllen konnte, berichtete über den Zusammenhang zwischen hypotensiven Ereignissen und Delir (Duan et al.) bzw. der ungeplanten/verlängerten Aufnahme auf einer Intensivstation (Senne et al.). Hieraus konnten keine Kreuztabellen extrahiert werden.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Definitionen, Inzidenz und Dauer der intra- und postoperativen Hypotension bei nicht-kardiochirurgischen Patient*innen erfasst. Zudem wurde der Einfluss der intra- und postoperativen Hypotension auf postoperative Komplikationen bei nicht-kardiochirurgischen Patient*innen erforscht.

4.1 Definition und Inzidenz von IOH/POH

Die Definition für Hypotension war in der von uns evaluierten Literatur nicht einheitlich (s. *Tabelle 4 - 8*). Die häufigsten Definitionen waren ein SBP <90mmHg oder ein MAP < 65mmHg. Weitere Definitionen beinhalteten eine prozentuale Abweichung von der Baseline, also einem vorher gemessenen Druck, der entweder in der Klinik unmittelbar präoperativ, einige Tage vor der Operation, oder einige Tage vorher im ambulanten Setting gemessen worden ist.

Wir haben uns im Rahmen unserer Metaanalyse bei mehreren vorliegenden Definitionen für Hypotension innerhalb eines Artikels auf die in der untersuchten Literatur am häufigsten verwendete Definition festgelegt. So konnten die Daten vereinheitlicht werden um die Inzidenz in unserem Patient*innenkollektiv so präzise wie möglich bestimmen zu können. Hierbei wurde gezeigt, dass sowohl die IOH als auch die POH bei fast der Hälfte der Patient*innen (43,99% und 44,97%). Wir können also selbst bei sehr engmaschiger Definition von IOH/POH davon ausgehen, dass es sich um ein sehr häufiges Ereignis im Rahmen von operativen Eingriffen handelt.

Die Heterogenität der Definition für Hypotension spiegelt sich auch in der aktuellen Forschung wieder: In 2007 wurden in einer systematischen Literaturrecherche mit 130 Artikeln insgesamt 140 Definitionen für Hypotension extrahiert. Die Anzahl der Definitionen übersteigt hierbei die Anzahl der evaluierten Artikel, da manche Autor*innen mehrere Definitionen benutzen.⁹ In einer aktuelleren Analyse aus 2022 wurden kumulativ 318 Artikel analysiert, die eine Definition für intraoperative Hypotension beinhalteten.⁵¹ Auch hier waren die Ergebnisse sehr heterogen und es wurden absolute und/oder relative Grenzwerte festgelegt. Zudem kam in fast der Hälfte der Fälle (48,7%) keine Angabe über

die Dauer oder die Häufigkeit der hypotensiven Episoden vor.⁵¹ Wir kamen in unserer Arbeit zu einem ähnlichen Ergebnis, wo lediglich 17 von 41 analysierten Artikeln die Angabe zur Mindestdauer der Hypotension beinhalten, die zusätzlich auch nicht in allen Artikeln einheitlich war.

4.2 Dauer der IOH/POH

Bezüglich der Dauer der Hypotension konnten wir aufgrund der zu geringen und heterogenen Ergebnisse lediglich eine deskriptive Analyse vornehmen, wo wir sehen können, dass eine längere Dauer der IOH/POH tendenziell das Auftreten von Komplikationen begünstigt. Ähnlich wie bei der Fragestellung für einen mindestens erforderlichen intra- oder postoperativen Blutdruck, können wir keine sichere Aussage darüber treffen, wie lange eine hypotone Phase andauern kann, ehe sie einen negativen Einfluss auf unsere Patient*innen hat. Festzustellen ist, dass selbst kurze Hypotoniephasen das Risiko für kardiale und renale Komplikationen steigern. In einer großen Kohortenstudie mit über 30.000 Patient*innen konnten die Kolleg*innen Walsh et al. herausarbeiten, dass das Risiko für AKI und perioperative Myokardschäden bereits ab einer Hypotoniephase von 1-5min ansteigt.⁵² Ähnliches zeigt sich ebenfalls für den Zusammenhang zwischen der Dauer der Hypotension und dem Mortalitätsrisiko, wo man in einer Kohorte mit über 18.000 Patient*innen nachweisen konnte, dass die Kombination aus Schweregrad und Dauer der Hypotension das Mortalitätsrisiko erheblich steigert.⁵⁶

4.3 Assoziation zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes

In allen Gruppen bis auf Gruppe 4 konnte eine signifikante Assoziation zwischen IOH/POH und MACCE, LAE, TVT, Mortalität und renalen Komplikationen gezeigt werden. In Gruppe 4 lag die Tendenz ebenfalls bei einer Assoziation der POH mit allen o.g. Komplikationen. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant, was am ehesten der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien zugeschrieben werden kann.

Alle Funnel Plots der jeweiligen Gruppen wiesen eine Asymmetrie auf. Hierfür gibt es verschiedene Gründe wie beispielsweise Publikationsbias, mangelhafte methodologische Qualität, Heterogenität der Studien oder Zufall (insbesondere bei einer geringen Anzahl an Studien). In diesem Fall ist die Asymmetrie der Funnel Plots überwiegend ein Hinweis auf ein Vorliegen von Publikationsbias und auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen intra- oder postoperativer Hypotension zeigen, werden eher veröffentlicht als die Arbeiten, die zu einem uneindeutigen oder negativen Ergebnis kommen. Hinzu kommt, dass die Anzahl der Studien in den Gruppen 2 und 4 mit jeweils 6 und 4 eingeschlossenen Artikeln vergleichsweise klein ist und somit eine zufällige Asymmetrie ebenfalls möglich sein kann.

4.3.1 Intraoperative Hypotension

Einige bereits durchgeführte Studien, die am größeren Patient*innenkollektiv durchgeführt worden sind, konnten die Annahme bestätigen, dass eine intraoperative Hypotension mit negativen postoperativen Outcomes assoziiert ist. So konnten Walsh et al. Im Rahmen einer retrospektiven Evaluation von Daten aus nicht-herzchirurgischen Eingriffen an der Cleveland Clinic Ohio bei kumulativ 33.000 Patient*Innen nachweisen, dass ein **moderater** Zusammenhang zwischen einem MAP < 55mmHg und AKI, *myocardial injury* und anderen kardialen Komplikationen besteht.⁵² Die Steigerung der 30-Tage Mortalität war mit einer IOH – Dauer von über 20min assoziiert.⁵² Trotz der relativ hohen Patient*innenzahl handelte sich hier jedoch um eine single-center Studie mit Patient*innen, die überwiegend den Status ASA II-III hatten, wodurch die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation eingeschränkt sein könnte. Außerdem konnte auch hier ein potenzielles Rest-Confounding nicht ausgeschlossen werden, insbesondere da hier keine Adjustierung für den Faktor „perioperative Medikation“ vorgenommen wurde. Somit blieb der Einfluss, den häufig eingenommene Medikamente wie ACE – Hemmer oder AT – Antagonisten auf die postoperativen Komplikationen haben könnten, unbekannt. Eine weitere Arbeit am gleichen Institut mit ca. 18.000 eingeschlossenen Patient*innen, die sich mit dem Auftreten von Mortalität nach erfolgter IOH befasst hat, kam zu dem Ergebnis, dass eine IOH ebenfalls mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität assoziiert ist und dass die Wahrscheinlichkeit dafür mit der Länge und der Ausprägung der Hypotension steigt.⁵³ Es gibt eine Vielzahl weiterer

Studien, die den Zusammenhang zwischen IOH und AKI, myocardial injury und Mortalität bestätigen.^{54-56 57}

Bezüglich des Auftretens von postoperativem Delir konnten wir in unserer Arbeit nicht genügend Artikel einschließen, um eine suffiziente Analyse durchführen zu können. Es existiert allerdings Literatur, die eine Assoziation zwischen IOH/POH und postoperativem Delir bestätigen kann.^{58,59} Erwähnenswert hierbei ist eine große an zwei Zentren durchgeführte Studie mit über 300.000 eingeschlossenen Patient*innen, die eine klare Assoziation zwischen IOH und postoperativem Delir bestätigen konnte, die mit der Dauer der Hypotension stärker wird.⁵⁸ Leider konnten auch hier aufgrund des retrospektiven Designs nicht alle Confounder ausgeschlossen werden und es wurden teilweise Patient*innen eingeschlossen, bei welchen der operative Eingriff an sich ein Delir-Risiko begünstigte (beispielsweise Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand oder lang andauernde Operationen). In Zusammenschau mit anderen Arbeiten unterstreicht diese Studie jedoch die These, dass ein niedriger intra- oder postoperativer Blutdruck die Wahrscheinlichkeit für neurologische Komplikationen erhöht.^{60,61}

All diese Arbeiten haben jedoch die Gemeinsamkeit, dass es sich um Beobachtungsstudien mit noch potenziell nicht ausgeschlossenen Confoundern handelt. Daher konnten wir in diesen Publikationen und somit auch in dieser Arbeit lediglich eine Assoziation zeigen und nicht einen kausalen Zusammenhang herleiten.

4.3.2 Postoperative Hypotension

Die Datenlage zur postoperativen Hypotension ist zum jetzigen Zeitpunkt etwas geringer als die zur intraoperativen Hypotension. In unserer Arbeit konnten keine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von POH und jeglichen postoperativen Komplikationen sicher belegt werden. Dennoch lassen sich in der aktuellen Literatur klare Trends erkennen.

Die postoperative Hypotension ist ein häufiges Ereignis im Rahmen von operativen Eingriffen. Die VISION-Studie hat gezeigt, dass 95% von ca. 3.000 Patient*innen, die eine

Hypotonie erlitten haben, von postoperativer Hypotension an Tag 0-3 betroffen waren.⁶² In einer weiteren Studie berichteten die Kolleg*innen Sessler et al., dass das Risiko, postoperativ einen Myokardinfarkt zu erleiden oder zu versterben, um das 2,8-fache erhöht ist, wenn man innerhalb von 4 postoperativen Tagen einer Hypotonie ausgesetzt war.⁶³ Der Effekt blieb bestehen, auch wenn man die Ergebnisse auf das Vorliegen von einer zusätzlich vorliegenden intraoperativen Hypotension adjustiert hat und wurde mit jeder hypotensiven Episode stärker. In einer weiteren retrospektiven Arbeit war für Patient*innen, die postoperativ nach einem nicht- kardiochirurgischen Eingriff auf einer Intensivstation überwacht werden und dort einer Hypotonie ausgesetzt waren, die Wahrscheinlichkeit für MACCE um das 1,5-fache erhöht.⁶⁴ Weitere Studien, die in dieser Arbeit analysiert worden sind, belegen die Assoziation mit Myokardschäden, Mortalität und dem Auftreten von akuter Nierenschädigung ebenfalls.⁶⁵⁻⁶⁷

Auch hier handelt es sich jedoch um retrospektive Beobachtungsstudien mit potenziell residuellem Confounding, sodass hier ein kausaler Zusammenhang nicht belegt werden kann. Dies wäre für die klinische Praxis jedoch sehr bedeutend, insbesondere da mittlerweile einige Arbeiten zusätzlich darauf hinweisen, dass eine Hypotonie ein Frühwarnsymptom für eine beginnende Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patient*innen ist.⁶⁸⁻⁷⁰ Eine Vermeidung der postoperativen Hypotension wäre somit von hoher therapeutischer Relevanz.

4.3.3 Kausaler Zusammenhang zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes

Um eine Kausalität zwischen hypotonen Phasen und negativen postoperativen Outcomes adäquat beweisen zu können, werden Interventionsstudien benötigt. Eine der ersten war die INPRESS – Studie von Futier et al..⁷¹ In dieser multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie wurden 298 Patient*innen in zwei Interventionsgruppen randomisiert: der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war das Blutdruckmanagement intraoperativ und 4h postoperativ. Gruppe 1 wurde anhand einer personalisierten Blutdruckeinstellung (*individualized treatment*) behandelt, die lediglich eine SBP - Abweichung von $\pm 10\%$ von der Baseline zuließ. Größere Abweichungen wurden

mit Noradrenalin therapiert. In Gruppe 2 (*standard management*) wurde bei allen ein SBP < 80mmHg oder eine Baseline-Abweichung von über 40% mit Ephedrin-Boli (Dosis: 6mg) behandelt. Das primäre Outcome war die Kombination aus SIRS und die Dysfunktion von mindestens einem Organsystem. Das Resultat war die Reduktion der negativen Outcomes bei Patient*innen aus Gruppe 1 mit einer engmaschigeren und individuellen Blutdruckanpassung.⁷¹ Hierbei müssen auch die Limitationen der Studie berücksichtigt werden: die Anzahl der eingeschlossenen Patient*innen war vergleichsweise gering (n=298). Außerdem wurde bei Patient*innen in Gruppe 2 erst bei einem SBP < 80mmHg eingeschritten, was im Vergleich zur gängigen klinischen Praxis ein sehr niedriger Grenzwert ist. Ein Einschreiten würde meistens deutlich früher erfolgen.⁷² Das Outcome war so gewählt, dass synergistische Effekte zwischen SIRS und dem Versagen von einem Organsystem möglich war und dass eine vorausgehende Hypotonie demnach nicht alleinige Ursache für die Organdysfunktion sein musste. Ein weiterer Nachteil der Arbeit ist, dass keine Aussage zur Dauer der Hypotension und deren Zusammenhang mit negativen postoperativen Outcomes getroffen wurde. Dennoch bleibt dies die erste Interventionsstudie, die die wichtige Hypothese aufgestellt hat, dass eine individuelle Blutdruckanpassung nach vorher gemessenem Ausgangsblutdruck mehr Nutzen für unsere Patient*innen hat als die bisherigen standardisierten Grenzwerte und dass ein kausaler Zusammenhang zwischen hypotensiven Episoden und postoperativen Komplikationen besteht.

Nach der erwähnten Studie von Futier et al. wurden einige Arbeiten veröffentlicht, die verschiedene Strategien zur Blutdruckoptimierung im Rahmen von randomisierten Studien miteinander vergleichen.⁷³⁻⁷⁷ Hierbei wurde hauptsächlich untersucht, ob sich die Inzidenz der Komplikationen verringert, wenn ein höherer Blutdruck (absoluter MAP/SBP oder an einer vorher definierten Baseline orientierende Werte) angestrebt wird. In drei davon wurden die Patient*innen nach absoluten MAP oder SBP in Gruppen eingeteilt.^{73,76,78} In zwei Studien (n=150 und n=101) orientierten sich die Blutdruckgrenzen an einer vorher definierten Baseline.^{74,75} In insgesamt 3 Arbeiten konnte eine Risikoreduktion für postoperative Komplikationen beobachtet werden, wenn höhere Blutdruckwerte angestrebt wurden.^{73,74,76} In den anderen beiden Arbeiten konnte keine signifikante

Outcome-Verbesserung durch die Vermeidung der Hypotension erreicht werden.^{75,77} Die Kolleg*innen Langer et al. erforschten den Zusammenhang zwischen IOH und dem Auftreten von postoperativem Delir indem sie die Patient*innen (n=101) in zwei Gruppen randomisierten: Gruppe 1 sollte einen Ziel-Mitteldruck von $\geq 90\%$ des Ausgangswertes haben, Gruppe 2 hingegen gar keinen Blutdruck-Zielwert.⁷⁵ Die Kolleg*innen Wanner et al. verglichen die Aufrechterhaltung von absoluten Blutdruckwerten (Kontrollgruppe mit einem MAP ≥ 60 mmHg und die Interventionsgruppe mit einem MAP ≥ 75 mmHg). Die Hypotension-Vermeidung zeigte keinen Einfluss auf das Outcome.⁷⁷ Beide Arbeiten hatten jedoch die Gemeinsamkeit, dass es sich um Single-Center – Studien mit vergleichsweise kleinen Patient*innenzahlen handelte (n = 101 bzw. n = 458) und dass in beiden Protokollen kein Standardverfahren für die intraoperative Behandlung der Patient*Innen definiert wurde, wodurch möglicherweise das Outcome beeinflusst worden ist. Trotz alledem sollte man die Arbeiten nicht unbeachtet lassen und sie vielmehr als Hinweis verstehen, dass eine alleinige Korrektur des Blutdrucks nicht ausschließlich über die Outcome-Verbesserung entscheidet.

Auffällig war auch, dass der niedrigste tolerierte Blutdruck in allen im obigen Abschnitt Studien einen MAP < 60 mmHg oder einen Abfall von 20% von der Baseline nicht unterschreitet und es somit unklar blieb, ab welchen Blutdruckwerten genau das Auftreten von postoperativen Komplikationen begünstigt wird. Da jedoch wie vorhin ausführlich beschrieben die IOH/POH eine klare Assoziation mit negativen postoperativen Outcomes hat, ist es aus ethischer Sicht nach aktueller Studienlage nicht vertretbar, Patient*innen einem solchen Risiko auszusetzen, indem man sie bewusst in Gruppen randomisiert, wo die Zuteilung zu einer Gruppe mit Hypotonietoleranz aller Wahrscheinlichkeit nach mit einem Nachteil für unsere Patient*innen einhergehen könnte.

Es sollte reevaluiert werden, ob **eine** Definition für Hypotension für alle Patient*innen ein realistisches Ziel darstellt. Wie im Konsensus der *Perioperative Quality Initiative* (POQI) detailliert beschrieben wurde, gibt es fundierte wissenschaftliche Hinweise auf die Tatsache, dass ein **alleiniger** Fokus auf den arteriellen Blutdruck bei der Vermeidung von negativen postoperativen Outcomes nicht ausreichend ist.⁷⁹ Die Verfasser*innen weisen

darauf hin, dass eine suffiziente Makrozirkulation (ergo ein adäquater SBP oder MAP) nicht vollständig mit einer suffizienten Mikrozirkulation (ergo Organperfusion) gleichgesetzt werden kann.⁷⁹ Hinweise darauf gibt beispielsweise eine Arbeit, die bei Patient*innen mit Hypovolämie trotz Normotonie den Nachweis von Minderperfusion in der Mucosa des Magens zeigen konnte – die Fallzahlen sind allerdings hier sehr gering.⁸⁰ Ein etwas größeres Patient*innenkollektiv (n= 217) konnte die Arbeit von Badin et al. bieten, wo Patient*innen auf den Intensivstationen hinsichtlich der Assoziation zwischen Hypotension und AKI evaluiert wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen im Schock ein höherer MAP (72 – 82mmHg) für die Vermeidung von AKI benötigt war.⁸¹ Einzige Ausnahme hier war der septische Schock, wo kein Zusammenhang zwischen Hypotension und AKI festgestellt werden konnte. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Mikrozirkulation ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung von Organschäden hat. Eine Korrektur der Makrozirkulation hingegen ist (vor allem in einem Zustand, wo Makro- und Mikrozirkulation entkoppelt sind) nicht in jedem Fall eine sinnvolle Maßnahme und kann den Patient*innen sogar möglicherweise mehr Schaden als Nutzen zufügen, da es bisher noch unklar ist ob und ab welchen Blutdruckwerten eine intraoperative Hypertension ebenfalls einen negativen Einfluss haben kann. Im Falle von perioperativer Hypertension existiert laut aktuellem Stand kein Grenzwert für das intraoperative Setting. Es existieren einzelne Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypertension und negativen postoperativen Outcomes befasst haben.⁸²⁻⁸⁴ Die Ergebnisse waren uneindeutig und konnten keinen Aufschluss darüber geben ab welchem Grenzwert und vor allem ab welcher Dauer der Hypertension das Risiko für postoperative Komplikationen oder eine erhöhte Mortalität vorlag. Zudem handelte es sich hier ebenfalls um retrospektive Studien, wodurch auch hier keine sichere Kausalität belegt werden kann.

In einer weiteren Arbeit wurden die verschiedenen Ursachen für Hypotonie analysiert und die Kolleg*innen kamen zu dem Ergebnis, dass die Hypotension in 6 verschiedene Typen unterteilt werden kann, die alle eine andere Ursache haben und somit auch unterschiedlicher Therapien bedürfen.⁸⁵ Die vorliegenden Arten der Hypotension wurden nach folgenden Ursachen unterteilt: Kardiodepression (Kontraktilitätsminderung), Bradykardie, Vasodilatation mit erhöhtem Cardiac Index, Vasodilatation mit erniedrigtem

Cardiac Index, Hypovolämie oder ein Mischtyp. Die Verteilung der Hypotonie-Arten ist sicherlich je nach Patient*innenkollektiv unterschiedlich. Diese Studie sollte jedoch als Anlass genommen werden, um zu eruieren, ob es zielführend ist, allen Patient*innen mit einem niedrigen Blutdruck die gleiche Behandlung zukommen zu lassen oder ob es vielleicht nicht besser wäre, die Behandlung der Hypotonie so wie die Ziel-Blutdruckwerte auch Patient*innen-orientiert und situationsabhängig zu gestalten.

4.4 Limitationen

Die einzelnen Studien hatten in allen Gruppen laut der NOS – Skala ein niedriges Bias-Risiko, waren jedoch aus verschiedenen Gründen heterogen: In der kompletten Gruppe bestanden insgesamt 21 unterschiedliche Definitionen für Hypotension und die Dauer der aufgetretenen Hypotension war ebenfalls in einigen Fällen unterschiedlich. Außerdem war die Definition für die aufgetretenen Komplikationen nicht in allen Studien vergleichbar. Das Patient*innenkollektiv innerhalb der Studien war ebenfalls heterogen, weil sich die Art der Operationen, das Altersspektrum und auch die Komorbiditäten deutlich unterscheiden haben. Dennoch war ein Pooling der Studien beabsichtigt und sinnvoll, da so die Fallzahl und damit die statistische Power erhöht wurde und da dieses Ergebnis aufgrund der Heterogenität des Patient*innenkollektivs besser auf die Allgemeinheit übertragen werden kann.

5 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde in der quantitativen Analyse nachgewiesen, dass die intra- und postoperative Hypotension mit einem Risiko für perioperative Myokardschäden, MACE, weitere thromboembolische Komplikationen und renale Komplikationen assoziiert ist. In der qualitativen Analyse ist eine Tendenz zu erkennen, dass längere zeitliche Episoden der IOH/POH zu einer stärkeren Assoziation mit negativen postoperativen Outcomes führen. Die aktuelle Literatur stützt diese Ergebnisse.

Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen der isolierten postoperativen Hypotension und negativen postoperativen Outcomes nachgewiesen werden. Grund

hierfür ist die zu geringe Anzahl eingeschlossener Studien. Die aktuelle Studienlage gibt starke Hinweise auf das Vorliegen einer Assoziation zwischen POH und negativen postoperativen Outcomes.

Da es sich jedoch in dieser Arbeit um die Auswertung von heterogenen retrospektiven Studien handelt, konnte ein kausaler Zusammenhang nicht belegt werden.

Um einen kausalen Zusammenhang zwischen IOH/POH und negativen postoperativen Outcomes zu festigen, bedarf es weiterer Interventionsstudien insbesondere mit einem größeren Patient*innenkollektiv.

Es bleibt zu bedenken, dass der Blutdruck allein allem Anschein nach nicht als die einzige und beste Komponente für eine gesicherte Organperfusion gesehen werden kann. Zielwerte für den intraoperativen Blutdruck sollten an die einzelnen Patient*Innen und deren individuelle klinische Situation angepasst werden. Welche Standards für welche Patient*innengruppen geeignet sind, sollte Gegenstand künftiger Untersuchungen werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. (Destatis) SB. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2022. Accessed February 3, 2024. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/inhalt.html#_xsptvzmxl
2. Rose J. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: implications for public health planning of surgical services. *Lancet Glob Health*. 2015;3:S13–S20. doi:10.1016/s2214-109x(15)70087-2
3. Pearse RM. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059–65. doi:10.1016/s0140-6736(12)61148-9
4. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191(30):E830-E837. doi:10.1503/cmaj.190221
5. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital Stay and Mortality Are Increased in Patients Having a “Triple Low” of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia. *Surv Anesthesiol*. 2012;57(2):71-72. doi:10.1097/01.sa.0000427313.33542.a4
6. Hallqvist L, Mårtensson J, Granath F, Sahlén A, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology (Cambridge University Press)*. 2016;33:450-456. doi:10.1097/eja.0000000000000429
7. Bijker JB, Klei WA van, Vergouwe Y, et al. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009;111:1217-1226. doi:10.1097/aln.0b013e3181c14930
8. Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery. *European journal of anaesthesiology*. 2018;35:273-279. doi:10.1097/eja.0000000000000735
9. Bijker JB, Klei WA van, Kappen TH, Wolfswinkel L van, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. *Anesthesiology*. 2007;107:213-220. doi:10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e
10. Guarracino F, Bertini P. Perioperative hypotension: causes and remedies. *J Anesthesia, Analg Crit Care*. 2022;2(1):17. doi:10.1186/s44158-022-00045-8

11. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):16-27. doi:10.1097/aln.0000000000001404
12. Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth*. 2017;31:764-778. doi:10.1007/s00540-017-2375-6
13. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, Seki S, Namiki A. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg*. 1996;82:821-826. doi:10.1097/00000539-199604000-00025
14. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:215-228.
15. Gropper MA, ed. *Miller's Anesthesia*. Vol 1. 9th ed. Elsevier; 2020.
16. Kato R, Pinsky MR. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Ann Intensiv Care*. 2015;5(1):41. doi:10.1186/s13613-015-0085-5
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038
18. Waes JAR van, Klei WA van, Wijeyesundera DN, Wolfswinkel L van, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(1):35-44. doi:10.1097/aln.0000000000000922
19. Hallqvist L, Mårtensson J, Granath F, Sahlén A, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(6):450-456. doi:10.1097/eja.0000000000000429
20. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology*. 2018;128:317-327. doi:10.1097/aln.0000000000001985
21. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*. 2016;129(4):446.e5-446.e21. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.006
22. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med*. 2016;129(5):506-514.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.12.009

23. Strickland SS, Quintela EM, Wilson MJ, Lee MJ. Long-term major adverse cardiovascular events following myocardial injury after non-cardiac surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2023;7(2):zrad021. doi:10.1093/bjsopen/zrad021
24. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-1847. doi:10.1016/s0140-6736(08)60601-7
25. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM. Multivariable Predictors of Postoperative Cardiac Adverse Events after General and Vascular Surgery: Results from the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1199-1210. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.065
26. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med*. 2005;118(10):1134-1141. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.064
27. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Preoperative and Intraoperative Predictors of Cardiac Adverse Events after General, Vascular, and Urological Surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(1):58-66. doi:10.1097/aln.0b013e318190b6dc
28. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-1049. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043
29. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(17):e418-99. doi:10.1161/circulationaha.107.185699
30. Sabaté S, Mases A, Guilera N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2011;107:879-890. doi:10.1093/bja/aer268
31. Goldman, L. CD, R. NS, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *The New England Journal of Medicine*. 1977;297(16):845-850. doi:10.1056/nejm197710202971601
32. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Méd Res Methodol*. 2021;21(1):241. doi:10.1186/s12874-021-01440-5
33. Marx N, McGuire DK, Perkovic V, et al. Composite Primary End Points in Cardiovascular Outcomes Trials Involving Type 2 Diabetes Patients: Should Unstable Angina Be Included in the Primary End Point? *Diabetes Care*. 2017;40(9):1144-1151. doi:10.2337/dc17-0068

34. Beattie WS, Lalu M, Boccock M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):56-66. doi:10.1016/j.bja.2020.09.023
35. Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, et al. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesthesia Analg*. 2021;132(6):1654-1665. doi:10.1213/ane.0000000000005250
36. Smolina K. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* logo. 2012;5(4):532-540. doi:10.1161/circoutcomes.111.964700
37. Mozaffarian S, Etemad K, Aghaali M, Khodakarim S, Ghorbani SS, Nazari SSH. Short and Long-Term Survival Rates Following Myocardial Infarction and Its Predictive Factors: A Study Using National Registry Data. *J Tehran Univ Hear Cent*. 2021;16(2):68-74. doi:10.18502/jthc.v16i2.7387
38. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;82(12):1033-1037. doi:10.1212/wnl.0000000000000248
39. Herold G. *Innere Medizin*. 2013
40. Walther A, Böttiger BW. Die akute Lungenarterienembolie. *Anaesthesist*. 2002;51(5):427-446. doi:10.1007/s00101-002-0315-8
41. Alghanem S, Massad I, Almustafa M, et al. Relationship between intra-operative hypotension and post-operative complications in traumatic hip surgery. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2020;64:18-23. doi:10.4103/ija.ija_397_19
42. Liang X, Chen X, Wang G, et al. Intraoperative hypotension, oliguria and operation time are associated with pulmonary embolism after radical resection of head and neck cancers: a case control study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):304. doi:10.1186/s12871-021-01521-4
43. Wadhwa H, Chen MJ, Tigchelaar SS, Bellino MJ, Bishop JA, Gardner MJ. Hypotensive Anesthesia does not reduce Transfusion Rates during and after Acetabular Fracture Surgery. *Injury*. 2021;52(7):1783-1787. doi:10.1016/j.injury.2021.03.059
44. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *J Clin Nephrol Ren Care*. 2019;2(1):1-141. doi:10.23937/2572-3286.1510041
45. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesthesia*. 2006;53(7):669. doi:10.1007/bf03021625

46. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214. doi:10.1097/eja.0000000000000594
47. Hála M. Pathophysiology of postoperative delirium: Systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Méd Hypotheses.* 2007;68(1):194-196. doi:10.1016/j.mehy.2006.07.003
48. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesthesia Analg.* 2005;100(1):4-10. doi:10.1213/01.ane.0000147519.82841.5e
49. Keuffel EL, Rizzo J, Stevens M, Gunnarsson C, Maheshwari K. Hospital costs associated with intraoperative hypotension among non-cardiac surgical patients in the US: a simulation model. *J Méd Econ.* 2019;22(7):645-651. doi:10.1080/13696998.2019.1591147
50. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet.* 2015;385:S11. doi:10.1016/s0140-6736(15)60806-6
51. Weinberg L, Li SY, Louis M, et al. Reported definitions of intraoperative hypotension in adults undergoing non-cardiac surgery under general anaesthesia: a review. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):69. doi:10.1186/s12871-022-01605-9
52. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507-515. doi:10.1097/aln.0b013e3182a10e26
53. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(1):79-91. doi:10.1097/aln.0000000000000686
54. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:515-523. doi:10.1097/aln.0000000000000765
55. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017;126:47-65. doi:10.1097/aln.0000000000001432
56. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:307-319. doi:10.1097/aln.0000000000000756

57. Wesselink EM, Wagemakers SH, Waes JAR van, Wanderer JP, Klei WA van, Kappen TH. Associations between intraoperative hypotension, duration of surgery and postoperative myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective single-centre cohort study. *Br J Anaesth*. 2022;129:487-496. doi:10.1016/j.bja.2022.06.034
58. Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, et al. Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesthesia Analg*. 2022;134(4):822-833. doi:10.1213/ane.0000000000005739
59. Maheshwari K, Ahuja S, Khanna AK, et al. Association Between Perioperative Hypotension and Delirium in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesia Analg*. 2020;130(3):636-643. doi:10.1213/ane.0000000000004517
60. Duan W, Zhou CM, Yang JJ, et al. A long duration of intraoperative hypotension is associated with postoperative delirium occurrence following thoracic and orthopedic surgery in elderly. *J Clin Anesthesia*. 2023;88:111125. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111125
61. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351:857-861. doi:10.1016/s0140-6736(97)07382-0
62. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126:16-27. doi:10.1097/aln.0000000000001404
63. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death. *Anesthesiology*. 2018;128(2):317-327. doi:10.1097/aln.0000000000001985
64. Smischney NJ, Shaw AD, Stapelfeldt WH, et al. Postoperative hypotension in patients discharged to the intensive care unit after non-cardiac surgery is associated with adverse clinical outcomes. 2020;24(1):682. doi:10.1186/s13054-020-03412-5
65. Kwon HM, Moon YJ, Jung KW, et al. Low Mean Arterial Blood Pressure is Independently Associated with Postoperative Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Weighing Analysis. *Annals of transplantation*. 2018;23:236-245.
66. Liem VGB, Hoeks SE, Mol KHJM, et al. Postoperative Hypotension after Noncardiac Surgery and the Association with Myocardial Injury. *Anesthesiology*. 2020;133(3):510-522. doi:10.1097/aln.0000000000003368

67. Roshanov PS, Sheth T, Duceppe E, et al. Relationship between Perioperative Hypotension and Perioperative Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2019;130:756-766. doi:10.1097/aln.0000000000002654
68. Hollis RH, Graham LA, Lazenby JP, et al. A Role for the Early Warning Score in Early Identification of Critical Postoperative Complications. *Ann Surg*. 2016;263:918-923. doi:10.1097/sla.0000000000001514
69. Smith MEB, Chiovaro JC, O'Neil M, et al. Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:1454-1465. doi:10.1513/annalsats.201403-102oc
70. Alam N, Hobbelink EL, Tienhoven AJ van, Ven PM van de, Jansma EP, Nanayakkara PWB. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation*. 2014;85:587-594. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.01.013
71. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. 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*. 2017;318(14):1346. doi:10.1001/jama.2017.14172
72. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-574. doi:10.1016/j.bja.2019.01.013
73. Hu AM, Qiu Y, Zhang P, et al. Higher versus lower mean arterial pressure target management in older patients having non-cardiothoracic surgery: A prospective randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2021;69:110150. doi:10.1016/j.jclinane.2020.110150
74. Xu X, Hu X, Wu Y, et al. Effects of different BP management strategies on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip replacement: A single center randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2020;62:109730. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109730
75. Langer T, Santini A, Zadek F, et al. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial. *J Clin Anesth*. 2019;52:111-118. doi:10.1016/j.jclinane.2018.09.021
76. Wu X, Jiang Z, Ying J, Han Y, Chen Z. Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study: Optimal blood pressure reduces acute kidney injury. *J Clin Anesth*. 2017;43:77-83. doi:10.1016/j.jclinane.2017.09.004

77. Wanner PM, Wulff DU, Djurdjevic M, Korte W, Schnider TW, Filipovic M. Targeting Higher Intraoperative Blood Pressures Does Not Reduce Adverse Cardiovascular Events Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1753-1764. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.048
78. Wanner PM, Wulff DU, Djurdjevic M, Korte W, Schnider TW, Filipovic M. Targeting Higher Intraoperative Blood Pressures Does Not Reduce Adverse Cardiovascular Events Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1753-1764. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.048
79. Ackland GL, Brudney CS, Cecconi M, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on the physiology of arterial blood pressure control in perioperative medicine. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):542-551. doi:10.1016/j.bja.2019.01.011
80. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensiv Care Med.* 1997;23(3):276-281. doi:10.1007/s001340050328
81. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care.* 2011;15(3):R135. doi:10.1186/cc10253
82. Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, Hossain S, Winfree W, Krol M. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesthesia and analgesia.* 2002;95:273-277, table of contents. doi:10.1097/0000539-200208000-00003
83. Davis MJ, Menon BK, Baghirzada LB, et al. Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke. *Anesthesiology.* 2012;116:396-405.
84. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:307-319. doi:10.1097/aln.0000000000000756
85. Kouz K, Brockmann L, Timmermann LM, et al. Endotypes of intraoperative hypotension during major abdominal surgery: a retrospective machine learning analysis of an observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2023;130:253-261. doi:10.1016/j.bja.2022.07.056

7 Anhang

Determinant: 'intraoperative hypotension', 'perioperative hypotension', 'postoperative hypotension', 'low blood pressure') AND ('surgery') AND Outcomes: 'Complications' OR 'mortality' OR 'myocardial infarction' OR 'cardiac arrest' OR 'acute heart failure' OR 'cardiogenic shock' OR 'stroke/TIA' OR 'renal failure' OR 'delirium' OR 'ICU'

App. 1: Suchmatrix

Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Professor Giovanna Lurati – Buse für die Bereitstellung des Themas, die strukturierte und pragmatische Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die intensive Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Professor Feride Kröpil für ihre Unterstützung im Rahmen der Promotion.

Ich danke Omid Ahmad und Anne Kuebart für ihre unermüdliche Unterstützung und insbesondere für ihre Freundschaft.

Es gibt eine Vielzahl an Personen, ohne die ich die Abfassung dieser Arbeit und viele andere Ziele niemals verwirklichen könnte:

Biljana & Srdjan Bošković, Andrea Schuh, Florian Treede, Draginja Milanović. Hvala za sve.