

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**Pathophysiologische Mechanismen der intraoperativen Hypotonie bei  
Patient:innen mit großer abdominal-chirurgischer Operation**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Lea Malin Timmermann  
aus Pinneberg

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.11.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Schwoerer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Bernd Christopher  
Saugel**

## Inhalt

1.	Einleitung .....	3
1.1.	Hintergrund .....	3
1.2.	Definition der intraoperativen Hypotonie .....	4
1.3.	Risikofaktoren der intraoperativen Hypotonie .....	5
1.4.	Pathophysiologische Mechanismen der intraoperativen Hypotonie .....	7
1.4.1.	Vorlast .....	8
1.4.2.	Kontraktilität .....	9
1.4.3.	Herzfrequenz .....	9
1.4.4.	Nachlast .....	10
1.5.	Theoretische Grundlagen des hämodynamischen Monitorings .....	11
1.5.1.	Blutdruck .....	11
1.5.2.	Pulskonturanalyse .....	11
1.5.3.	Minimal-invasive unkalibrierte Pulskonturanalyse .....	13
1.6.	Maschinelles Lernen in der Medizin .....	15
2.	Ziel und Hypothese .....	17
3.	Material und Methoden .....	18
3.1.	Studiendesign .....	18
3.2.	Patientenrekrutierung .....	18
3.2.1.	Einschlusskriterien .....	18
3.2.2.	Ausschlusskriterien .....	18
3.2.3.	Patientenaufklärung und Einwilligung .....	19
3.3.	Studienablauf .....	19
3.3.1.	Perioperatives anästhesiologisches Management .....	19
3.3.2.	Hämodynamische Messungen .....	20
3.3.3.	Datenerfassung .....	20
3.4.	Statistische Auswertung .....	21
4.	Ergebnisse .....	23
4.1.	Patientencharakteristika .....	23
4.2.	Operationsbezogene Charakteristika .....	24
4.3.	Anästhesie-bezogene Charakteristika .....	25
4.4.	Auswertung mittels hierarchischem Clusterverfahren (Ward-Methode) .....	26
4.4.1.	Identifizierung der optimalen Clusteranzahl .....	26
4.4.2.	Endotypen der intraoperativen Hypotonie .....	28
4.4.2.1.	Myokardiale Depression .....	29
4.4.2.2.	Bradykardie .....	29

4.4.2.3.	Vasodilatation .....	29
4.4.2.4.	Hypovolämie .....	30
4.4.2.5.	Mischtyp .....	30
4.5.	Auswertung mittels partitionierendem Clusterverfahren (k-Means).....	33
5.	Diskussion.....	36
5.1.	Klinische Bedeutung.....	36
5.2.	Diskussion der Methodik .....	41
5.2.1.	Clusteranalyse .....	41
5.2.2.	Pulskontouranalyse .....	43
5.3.	Limitationen der Studie.....	45
6.	Zusammenfassung.....	47
7.	Abstract.....	48
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	49
9.	Abbildungsverzeichnis.....	50
10.	Tabellenverzeichnis.....	50
11.	Literaturverzeichnis .....	51
12.	Danksagung .....	62
13.	Lebenslauf.....	63
14.	Eidesstattliche Erklärung .....	64

## **1. Einleitung**

### **1.1. Hintergrund**

Der arterielle Blutdruck ist als Teil des perioperativen Standardmonitorings einer der am häufigsten erhobenen Vitalwerte. Trotz der allzeitigen Präsenz wird die Relevanz von Blutdruckschwankungen außerhalb der allgemein akzeptierten physiologischen Grenzen oftmals unterschätzt und insbesondere Episoden mit zu niedrigen Blutdruckwerten sind weiterhin häufig (Bijker et al., 2007). In einer multizentrischen Studie britischer Kliniken wiesen die ausgewerteten Anästhesieprotolle bei 26,8% der Patient:innen intraoperativ einen mittleren arteriellen Druck (MAP) von <55 mmHg auf, der in 9,6% der Fälle für >20 min toleriert wurde (Wickham et al., 2016).

Die hohe Inzidenz der intraoperativen Hypotonie (IOH) ist neben einem mangelnden Problembewusstsein auch einer unzureichenden Detektion sowie zu langen Reaktionszeiten bis zum Einleiten von therapeutischen Gegenmaßnahmen zu verschulden (Meidert, 2020). Dabei lässt die aktuelle Datenlage wenig Zweifel an der Assoziation zwischen IOH und postoperativen Komplikationen (Walsh et al., 2013, Mascha et al., 2015, Gregory et al., 2021). Vor allem die stoffwechselaktiven Organe wie Herz, Gehirn und Nieren sind auf ein kontinuierliches adäquates Sauerstoffangebot angewiesen, das nur innerhalb bestimmter Grenzwerte durch autoregulatorische Mechanismen aufrechterhalten werden kann (Saugel und Sessler, 2021). Sinkt der Blutdruck unter die Regulationsgrenze, kann daraus eine Minderversorgung des Gewebes bis hin zum Organschaden resultieren.

Eine retrospektive Studie zeigte bei nicht herzchirurgischen Patient:innen eine Assoziation von IOH mit akutem Nierenversagen und Myokardschädigung (Walsh et al., 2013). Die Inzidenz beider Organschädigungen nahm dabei schon bei kurzfristigen hypotensiven Episoden mit MAP-Werten <55 mmHg deutlich zu und stieg mit zunehmender Dauer der IOH (Walsh et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine andere Studie in der sowohl MAP-Werte <65 mmHg als auch relative MAP-Abfälle >20% des Ausgangswertes gleichermaßen mit postoperativen Myokard- und Nierenschäden verbunden waren (Salmasi et al., 2017). Weitere Studien konnte eine Assoziation der IOH und der Gesamtmorbidität bzw. einer erhöhten 30-Tage-Sterblichkeit zeigen (Monk et al., 2015, Mascha et al., 2015, Wijnberge et al., 2021).

Einen kausalen Zusammenhang zwischen intraoperativem Blutdruckmanagement und postoperativen Organschäden konnte die multizentrische INPRESS Studie aufzeigen. Demnach konnte das Risiko einer postoperativen Organdysfunktion durch Anwendung individueller Zielwerte des systolischen Blutdruckes (SAP) bei Hochrisikopatient:innen mit abdominal-chirurgischen Eingriffen im Vergleich zum Standardmanagement signifikant reduziert werden. (Futier et al., 2017)

Bei der IOH handelt es sich, im Gegensatz zu anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, um einen potenziell modifizierbaren Risikofaktor für postoperative Komplikationen und Sterblichkeit (Saugel und Sessler, 2021). Die Herausforderung für Anästhesiolog:innen in der Prävention und Therapie der IOH liegt allerdings in ihrer multifaktoriellen Genese (Molnar et al., 2020, Meng, 2021). Da im klinischen Alltag die einer IOH zugrundeliegenden kardiovaskulären Funktionsstörungen häufig unbekannt sind, erfolgt die Therapie einer IOH zumeist undifferenziert durch die Gabe von Volumen oder Katecholaminen.

Die IOH sollte nicht als Erkrankung, sondern vielmehr als ein Symptom einer beeinträchtigten kardiovaskulären Dynamik betrachtet werden (Vos und Scheeren, 2019). Eine genauere Kenntnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen der IOH könnte eine kausale Therapie der IOH ermöglichen und damit ggf. einen Ansatz bieten, die Inzidenz von postoperativen Komplikationen zu senken.

## **1.2. Definition der intraoperativen Hypotonie**

Eine Hürde für die Detektion und Therapie der IOH stellt das Fehlen einer international anerkannten einheitlichen Definition der IOH in der perioperativen Versorgung dar. Dementsprechend mangelt es an Leitlinien, die untere Grenzwerte für den SAP oder MAP empfehlen. Eine systematische Literaturrecherche identifizierte 140 verschiedene Definitionen der IOH in 130 Publikationen. Die am häufigsten genutzten Definitionen waren ein SAP <80 mmHg, eine relative Abnahme des SAP um >20% sowie Kombinationen aus absoluten und relativen Grenzwerten. (Bijker et al., 2007)

Ob eine IOH anhand absoluter oder relativer (ausgehend von einem individuellen präoperativen Ausgangswert) Blutdruckgrenzwerte diagnostiziert werden sollte, ist derzeit nicht abschließend zu beantworten. Nach physiologischem Verständnis ist davon auszugehen, dass kein allgemein gültiger absoluter Schwellenwert für die IOH existiert, da präoperative Ausgangsblutdruckwerte und die unteren Grenzen

der Autoregulation individuell sehr unterschiedlich sind (Saugel und Sessler, 2021). Zudem ist aktuell unklar, wie individuelle Blutdruckbaselinewerte bestimmt werden sollten. MAP-Werte, die direkt vor Beginn der Narkoseeinleitung gemessen werden, lassen keine gültige Aussage über die individuellen präoperativen Blutdruckprofile der Patient:innen zu (Saugel et al., 2019). In einer Konsenserklärung wurde daher für die perioperative Versorgung festgelegt, dass bei nichtkardiochirurgischen Eingriffen bereits kurze Episoden mit einem SAP <100 mmHg oder einem MAP <60-70 mmHg vermieden werden sollten, da diese mit Organschäden assoziiert sind (Sessler et al., 2019). Ergänzend gilt zu beachten, dass der MAP als Hauptdeterminante des Perfusionsdruckes eine größere Aussagekraft über die Organperfusion bietet als der SAP (Weinberg et al., 2022).

### **1.3. Risikofaktoren der intraoperativen Hypotonie**

Das Risiko für das Auftreten der IOH ist für verschiedene Patient:innen unterschiedlich und von zahlreichen Faktoren abhängig. Im perioperativen Setting kann ein besseres Verständnis der Risikofaktoren von Vorteil sein, um gefährdete Patient:innen frühzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen einzuleiten (Vos und Scheeren, 2019, Hoppe et al., 2022).

Beispielsweise kann der HEART Score zur Prädiktion einer IOH dienen (Cheung et al., 2015). Dabei werden folgende Risikofaktoren (jeweils 1 Punkt) berücksichtigt:

1. Präoperative Herzfrequenz <60 Schläge/min oder arterieller Blutdruck <110/60 mmHg
2. Alter >65 Jahre
3. Präoperative Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
4. Revised Cardiac Risk Index >3 Punkte
5. Großer chirurgischer Eingriff

Jeder Anstieg des HEART-Scores um 1 Punkt ist mit einer Odds Ratio von 2,51 für IOH oder Bradykardie verbunden. Bei 5 Punkten steigt das Risiko einer IOH um das 3,64-fache. (Cheung et al., 2015)

Weitere patientenbezogene Risikofaktoren sind ein männliches Geschlecht, eine hohe *American Society of Anesthesiologists*-Risikoklassifikation (ASA) sowie ein präoperativer Volumenmangel (Reich et al., 2005). Auch Patient:innen mit einem vorbestehenden Hypertonus sowie fehlender nächtlicher Blutdruckabsenkung

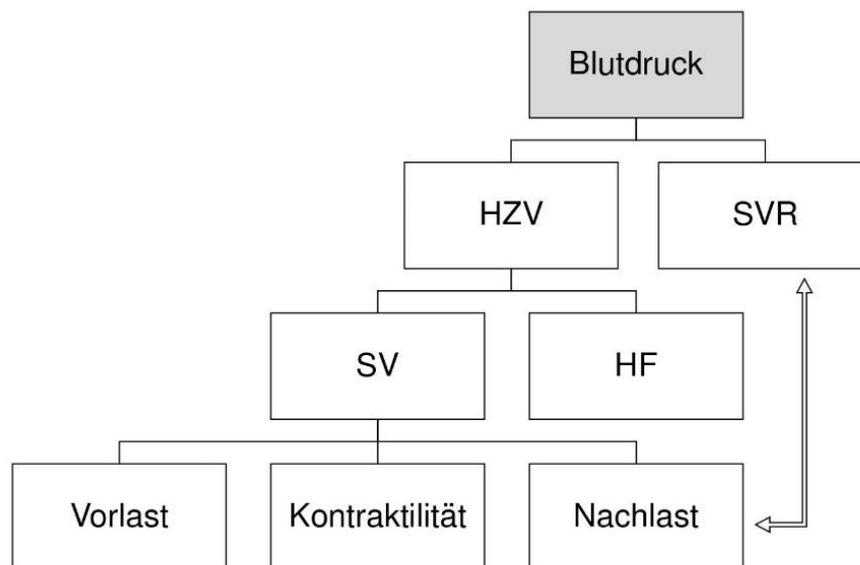
haben ein erhöhtes Risiko für eine IOH (Hoppe et al., 2022). Dies liegt einerseits an der Beeinträchtigung von autoregulatorischen Mechanismen (Ackland et al., 2019). Andererseits begünstigt auch eine antihypertensive Dauermedikation mit Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Antagonisten (AT2-Antagonisten), Betablockern und Alpha-II-Agonisten das Auftreten einer IOH (Devereaux et al., 2008, Devereaux et al., 2014, Roshanov et al., 2017).

Die Inzidenz der IOH variiert außerdem je nach Art der durchgeführten Operation. Das größte Risiko für IOH besteht bei thorakalen, vaskulären und allgemeinchirurgischen Eingriffen (Taffé et al., 2009). Dabei ist neben der Dauer der Operation vor allem auch die Art der intraoperativen Lagerung der Patient:innen entscheidend. Speziell eine sitzende oder halbsitzende Lagerung kann eine IOH und ggf. dadurch ausgelöste neurologische Komplikationen hervorrufen (Jo et al., 2014). Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Notfalleingriffen und dem Auftreten der IOH (Taffé et al., 2009).

Neben den oftmals nicht beeinflussbaren patienten- sowie operationsbezogenen Risikofaktoren ist auch die Anästhesie per se ein häufiger Grund für das Auftreten einer IOH. Diese Anästhesie-assoziierten Risikofaktoren der IOH sind meist modifizierbar und können einen Ansatzpunkt zur Prävention der IOH bieten (Vos und Scheeren, 2019). Um kausale therapeutische Schritte einzuleiten, ist es wichtig die zugrundeliegenden Pathomechanismen der IOH zu kennen.

#### 1.4. Pathophysiologische Mechanismen der intraoperativen Hypotonie

Die Ätiologie der IOH ist multifaktoriell und als Imbalance der kardiovaskulären Regulation zu verstehen. Da der arterielle Blutdruck von verschiedenen hämodynamischen Variablen abhängig ist, müssen die pathophysiologischen Mechanismen der IOH differenziert betrachtet werden.



**Abbildung 1: Determinanten des arteriellen Blutdrucks.**

Quelle: Vereinfachte Darstellung nach MENG, L. 2021. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. Br J Anaesth, 127, 845-861.

Aufgrund des pulsatilen Charakters des Blutdrucks, ist insbesondere der MAP für den Perfusionsdruck und somit die Organdurchblutung ausschlaggebend. Die wesentlichen Determinanten des MAP sind das Herzzeitvolumen (HZV) und der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) (Abb.1). Das HZV ist wiederum das Produkt aus der Herzfrequenz (HF) und dem Schlagvolumen (SV), das abhängig von dem verfügbaren intravasalen Volumen (Vorlast), der kardialen Pumpfunktion (Kontraktilität) und dem SVR (Nachlast) ist (Meng, 2021). Alle Variablen sind in komplexen Regelkreisläufen miteinander verknüpft, die alle eine ausreichende Gewebeoxygenierung sicherstellen sollen. Im Folgenden sollen die grundlegenden Pathomechanismen der IOH sowie einige in der klinischen Praxis relevanten Einflussfaktoren erörtert werden.

### 1.4.1. Vorlast

Die kardiale Vorlast beschreibt die Wandspannung des Ventrikels am Ende der Diastole. Diese Vordehnung wird durch das enddiastolische Ventrikelvolumen determiniert. Ein zunehmendes Ventrikelvolumen kann gemäß des Frank-Starling-Mechanismus innerhalb gewisser Grenzen zu einer gesteigerten Kontraktionskraft des Herzmuskels und damit einer Steigerung des SV führen. Ursächlich dafür ist eine verbesserte Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente der myokardialen Sarkomere sowie eine erhöhte Empfindlichkeit dehnungssensitiver Calcium-Kanäle (Gödecke et al., 2019b). Eine reduzierte Ventrikelfüllung führt im Umkehrschluss zu einem reduzierten SV mit Abnahme der Druckamplitude und damit des SAP.

Ursächlich für eine reduzierte Vorlast ist hauptsächlich ein relativer oder absoluter intravasaler Volumenmangel. Ein intraoperativer Volumenmangel kann sowohl durch extrazelluläre als auch durch intravasale Verluste bedingt sein. Extrazelluläre Verluste beschreiben dabei absolute Verluste durch Urinausscheidung sowie *Perspiratio insensibilis*. Intravasale Verluste betreffen isoliert das Gefäßsystem und sind perioperativ durch Blutverluste bedingt (Jacob et al., 2019). Weiterhin kann das zirkulierende Volumen auch indirekt durch Umverteilungsvorgänge verringert werden. Flüssigkeitsverluste in den Extrazellulärraum treten insbesondere beim septischen oder anaphylaktischen Schock als Resultat einer erhöhten Gefäßpermeabilität auf (Russell et al., 2018). Des Weiteren führen eine Verschiebung des verfügbaren Blutvolumens in die venösen Kapazitätsgefäße des Niederdrucksystems (venöses Pooling) sowie eine generalisierte Vasodilatation zu einer Reduktion des verfügbaren zirkulierenden Blutvolumens.

Zusätzlich reduziert auch eine chirurgische Manipulation oder Kompression der großen Venen sowie die maschinelle Beatmung durch einen gesteigerten intrathorakalen Druck den venösen Rückstrom zum Herzen (Andel und Werba, 2008, Vos und Scheeren, 2019).

### **1.4.2. Kontraktilität**

Die kardiale Kontraktilität beschreibt die Fähigkeit des Herzmuskels, sich zusammenzuziehen und durch den dadurch entstehenden Druck Volumen auszuwerfen. Sympathische Fasern aus dem Grenzstrang innervieren die Vorhöfe und Kammern des Herzens und wirken unabhängig vom Frank-Starling-Mechanismus positiv inotrop. Unter dem Einfluss von Noradrenalin und Adrenalin erfolgt die Kraftsteigerung zudem deutlich schneller und das Maximum der Kraftsteigerung wird früher erreicht (Gödecke et al., 2019b). Ursächlich ist die  $\beta$ 1-Rezeptor vermittelte Erhöhung der Calciumionen-Konzentration im Intrazellulär-raum (Kraft und Brenner, 2019).

Eine reduzierte Kontraktilität findet sich bei myokardialer Hypoxie, Ischämie und Anämie (Landesberg, 2003, Conrad und Eltzhig, 2020). Die resultierende Hypotonie verschlechtert anschließend weiter die kardiale Sauerstoffversorgung und führt wiederum zu einer weiter abnehmenden Kontraktilität. Zudem weisen auch einige Medikamente negativ inotrope Effekte am Myokard auf. Beispielsweise zeigt Propofol in verschiedenen Tierversuchen einen negativen Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität (Stowe et al., 1992, Pagel und Warltier, 1993). Ebenso scheint Sevofluran eine direkte kardiodepressive Wirkung zu haben (Park et al., 1996).

### **1.4.3. Herzfrequenz**

Auch die Regulation der HF unterliegt dem vegetativen Nervensystem. Der Sympathikus wirkt über  $\beta$ 1-Rezeptoren positiv chronotrop (Gödecke et al., 2019a). Bleibt bei einer Abnahme der HF die kompensatorische Erhöhung des SV aus, sinkt das HZV und somit der arterielle Blutdruck (Meng, 2021). Bei rückenmarksnaher Anästhesie kann es über eine Blockade der kardioakzeleratorischen Fasern zu einer Reduktion der HF kommen (Craß et al., 2019). Ebenso hemmt Propofol den Sympatikotonus und führt zu einer Abschwächung des Barorezeptorreflexes (Bayer und Hornuß, 2019).

Bradykarde Nebenwirkungen wurden ebenfalls für weitere Anästhetika wie Remifentanyl und während des Einsatzes perioperativer  $\beta$ -Blocker berichtet (DeSouza et al., 1997, Bangalore et al., 2008). Auch das Auslösen vagaler Reflexe durch operative Manöver (z.B. okulärer Druck, Zug an den Meningen, Kapnoperitoneum) selbst kann zu einer Bradykardie führen (Doyle und Mark, 1990).

#### 1.4.4. Nachlast

Die Nachlast bezeichnet alle Kräfte, die dem Blutfluss während der Ventrikelkontraktion entgegenwirken. Die linksventrikuläre Nachlast wird somit maßgeblich vom SVR bestimmt. Der SVR resultiert aus der Summe der einzelnen Gefäßwiderstände und wird durch das autonome Nervensystem über die Veränderung des Arterioldurchmessers reguliert (Ehmke, 2019b). Sinkt der SVR resultiert dies vor allem in einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks (DAP) (Ehmke, 2019a).

Insbesondere rückenmarksnahe Regionalanästhesien führen über eine Blockade von Fasern des autonomen Nervensystems zu einer Abnahme des SVR (Lee et al., 2017). Durch die verminderte sympathische Innervation der glatten Muskelzellen entfällt die Regulation des Gefäßtonus. Hiervon am stärksten betroffen sind vor allem schwangere Patientinnen nach Spinalanästhesie sowie ältere Patient:innen aufgrund einer altersbedingt erhöhten Permeabilität der Dura mater (Akhtar, 2018). Auch die zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung eingesetzten Medikamente können die Nachlast des Herzens reduzieren. Hier sind insbesondere die Injektionsanästhetika zu nennen. Neben den verwendeten Opioiden ist insbesondere Propofol ein häufiger Auslöser hypotoner Episoden kurz nach Beginn der Narkose (Saugel et al., 2022). Propofol führt über die Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße zu einer Reduktion des SVR (Saugel et al., 2022). Somit birgt insbesondere die Kombination aus rückenmarksnaher Anästhesie und Allgemeinanästhesie ein hohes Risiko für eine IOH (Kasaba et al., 1998).

Weiterhin kann es bei großen chirurgischen Eingriffen durch das entstehende Gewebetrauma zu inflammatorischen Reaktionen kommen (Rossaint et al., 2019). Wie auch im Rahmen eines *Systemic Inflammatory Response Syndromes* oder einer Sepsis können die freigesetzten Entzündungsmediatoren eine arterielle Vasodilatation bedingen und damit zu einer Abnahme des SVR führen (Greer, 2015).

## **1.5. Theoretische Grundlagen des hämodynamischen Monitorings**

### **1.5.1. Blutdruck**

Die Messung des arteriellen Blutdrucks gehört zur Standardüberwachung während Operationen. Man unterscheidet nicht-invasive von invasiven Messmethoden (Meidert et al., 2019). Die nicht-invasive Blutdruckmessung erfolgt intraoperativ zumeist oszillometrisch mittels Oberarmmanschette. Während die oszillometrische Messung nur intermittierend erfolgt, sind neuerdings auch Messsysteme zur kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessung verfügbar. Diese beruhen entweder auf dem Prinzip der Applanationstonometrie oder der Fingerfotoplethysmographie (Meidert und Saugel, 2017).

Den klinischen Goldstandard der Blutdruckmessung stellt allerdings die direkte, invasive Messung dar. Dabei erfolgt die kontinuierliche Detektion des arteriellen Blutdrucks und die Darstellung als Druckkurve über einen in die Arterie eingebrachten Katheter. Ein über ein flüssigkeitsgefülltes Kathetersystem angeschlossener Druckwandler detektiert die Pulswelle und übersetzt diese in ein elektrisches Signal. (Meidert et al., 2019)

### **1.5.2. Pulskonturanalyse**

Der arterielle Blutdruck ist eine vergleichsweise einfach messbare Variable, alleine jedoch nur ein unzureichender Indikator für den Blutfluss bzw. das Sauerstoffangebot (Kouz et al., 2022a). In der perioperativen Versorgung kritisch kranker Patient:innen wird das Basismonitoring deshalb um weitere hämodynamische Variablen ergänzt. Dabei ist insbesondere das HZV als wesentliche Determinante des Sauerstoffangebots entscheidend. Das HZV ist das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit vom Herzen in den Kreislauf ausgeworfen wird.

Obwohl die pulmonalarterielle Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalkatheter weiterhin den Goldstandard zur Bestimmung des HZV darstellt, birgt die Katheterisierung der Pulmonalarterie ein hohes Komplikationspotential, sodass weniger invasive Verfahren zur Bestimmung des HZV an Bedeutung zunehmen (Esper und Pinsky, 2014).

Beruhend auf der mathematischen Analyse der arteriellen Blutdruckkurve stellt die Pulskontouranalyse eine Möglichkeit zur minimalinvasiven erweiterten Kreislaufüberwachung dar (Saugel und Vincent, 2018). Ziel ist die Extraktion und

klinisch nutzbare Darstellung der in der Pulscontur enthaltenen Informationen. Neben dem HZV bietet die Pulsconturanalyse einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn durch die Darstellung weiterer hämodynamischer Variablen, mithilfe derer die kardiale Vorlast, Nachlast und Kontraktilität eingeschätzt werden kann.

Es gibt zahlreiche Monitorsysteme, die auf der Pulsconturanalyse beruhen. Entsprechend der für diese Messsysteme notwendigen Instrumentierung werden invasive, minimal-invasive und nicht-invasive Verfahren voneinander unterschieden. Des Weiteren muss zwischen externer und interner Kalibrierung sowie unkalibrierten Verfahren differenziert werden (Kouz et al., 2021).

Bei den invasiven Verfahren der Pulsconturanalyse erfolgt eine externe Kalibrierung durch die intermittierende Messung des HZV mithilfe eines Indikator-dilutionsverfahrens (transpulmonale Thermodilution oder Lithiumdilution). Hierfür ist neben dem arteriellen Katheter in der Regel ein zentralvenöser Katheter erforderlich, über die der entsprechende Indikator appliziert wird. Diese invasiven Messsysteme sind somit in der Regel Patient:innen mit hohem Risikoprofil vorbehalten (Kouz et al., 2021).

Im Gegensatz dazu ist bei den minimal-invasiven Messsystemen lediglich ein arterieller Katheter notwendig. Die Kalibrierung erfolgt entweder intern unter Einbezug der Pulscontur sowie biometrischer, demografischer und hämodynamischer Daten oder unkalibriert durch alleinige Analyse der arteriellen Blutdruckkurve (Saugel et al., 2021). Die unkalibrierte minimal-invasive Pulsconturanalyse wird detailliert in Kapitel 1.5.3. erläutert.

Des Weiteren stehen bei fehlender Indikation für eine arterielle Katheterisierung intern kalibrierte nicht-invasive Verfahren zur Verfügung (z.B. Finger-Cuff-Methode), die die arterielle Blutdruckkurve mittels nicht-invasiver Sensoren detektieren und analysieren (Saugel et al., 2014, Kouz et al., 2021).

### 1.5.3. Minimal-invasive unkalibrierte Pulskonturanalyse

Aktuell gibt es nur ein einziges im Handel erhältliches Monitoringsystem, das durch minimal-invasive unkalibrierte Pulskontouranalyse ein erweitertes hämodynamisches Monitoring ermöglicht. Im Gegensatz zu anderen Verfahren, die in der Regel spezielle Sensoren oder Druckaufnehmer benötigen, wird beim minimal-invasiven MostCareUp®-System (Vygon, Écouen, Frankreich) ausschließlich ein Druckaufnehmer, der an einen herkömmlichen arteriellen Katheter angeschlossen wird, benötigt.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der im Rahmen der Promotionsarbeit mittels MostCareUp® gemessenen Variablen:

Variable	Absolute Variable		Indizierte Variable	
	Abkürzung	Einheit	Abkürzung	Einheit
Schlagvolumen (engl. stroke volume)	SV	ml	SVI	ml m <sup>-2</sup>
Herzzeitvolumen (engl. cardiac output)	HZV	l min <sup>-1</sup>	CI	l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>
Systemisch vaskulärer Widerstand (engl. systemic vascular resistance)	SVR	dyn sec cm <sup>-5</sup>	SVRI	dyn· sec· cm <sup>-5</sup> · m <sup>2</sup>
Pulsdruckvariation (engl. pulse pressure variation)	PPV	%		

**Tabelle 1: Mit dem MostCareUp® im Rahmen der Promotionsarbeit gemessene Variablen.**

Den entscheidenden Vorteil des minimal-invasiven MostCareUp®-Systems bietet der herstellereigene Algorithmus (Pressure Recording Analytical Method), der eine Autokalibrierung des HZV ermöglicht.

Da die Wellenform des arteriellen Blutdrucks von zahlreichen physiologischen Faktoren abhängig ist, müssen bei der Berechnung des HZV die Ventrikelkontraktilität, der vaskuläre Widerstand und die Compliance berücksichtigt werden (Romagnoli et al., 2009). Diese Adaptation erfolgt anhand von sogenannten „points of instability“, die durch die hohe Auflösung bei der Analyse der arteriellen

Blutdruckkurve von 1000 Punkten pro Sekunde (1000 Hz) identifiziert werden können. Diese spezifischen Druckpunkte entstehen unter dem Einfluss von Wellenreflexionsphänomenen entlang des Gefäßsystems und dienen dem Algorithmus zur kontinuierlichen Berechnung der kardiovaskulären Impedanz  $Z$ , die den der Pulswelle entgegengesetzten Gesamtwiderstand darstellt (Esper und Pinsky, 2014, Romagnoli et al., 2017).

Aus dem Integral des systolischen Anteils der arteriellen Blutdruckkurve und unter Berücksichtigung der Impedanz  $Z$  kann dann das SV und durch Multiplikation mit der HF das HZV berechnet werden.

Die hohe Auflösung bei der Analyse der Pulskontur macht das System robust gegenüber plötzlichen Änderungen der kardiovaskulären Dynamik (Kouz et al., 2021). Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Messgenauigkeit des MostCareUp® – wie auch bei anderen Verfahren der Pulskonturanalyse – maßgeblich von der Signalqualität abhängig ist. Insbesondere sollte eine korrekte Dämpfung des Systems sichergestellt werden, um eine Unter- oder Überschätzung der gemessenen Variablen zu vermeiden (Kouz et al., 2021). Überdämpfung lässt sich an einer wellenförmigen, abgeflachten Druckkurve sowie einer fehlenden Inzisur erkennen (Romagnoli et al., 2017). Ursächlich hierfür können Luftblasen oder Mikrothromben im Schlauchsystem sein. Ein unterdämpftes System ist abhängig von der Länge und Compliance des Systems und spiegelt sich beispielsweise in einer systolischen Schleuderzacke wider (Meidert et al., 2019). Neben der visuellen Analyse der Druckkurve ist auch die Durchführung eines Fast-Flush-Tests nützlich, um die Dämpfung des Kathetersystems zu überprüfen (Saugel et al., 2014).

Ergänzend zu den technischen Limitationen sind auch einige Patient:innen-spezifische Faktoren zu berücksichtigen, die die Messgenauigkeit des MostCareUp® einschränken. Somit kann eine Aortenklappenregurgitation oder Aortendissektion zu einer abnormalen Signalübertragung führen. Außerdem ist die Anwendung des MostCareUp® bei Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern nur eingeschränkt möglich (Romagnoli et al., 2017).

## **1.6. Maschinelles Lernen in der Medizin**

Das erweiterte hämodynamische Monitoring erlaubt eine differenzierte Beurteilung der Kreislaufsituation und bietet die Möglichkeit durch ein optimiertes anästhesiologisches Management die Sicherheit für Patient:innen zu erhöhen (Saugel und Vincent, 2018, Vokuhl et al., 2022). Die derzeitigen Überwachungsmodalitäten für Patient:innen liefern allerdings enorme Datenmengen und stellen Anästhesiolog:innen vor die Herausforderung, die verschiedenen dargebotenen hämodynamischen Variablen und ihr komplexes Zusammenspiel zu interpretieren und therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Auch ist eine schnelle Diagnostik und Therapie essenziell, da beispielsweise im Falle der IOH bereits kurze hypotone Episoden das Outcome der Patient:innen verschlechtern können (Walsh et al., 2013).

Algorithmen des maschinellen Lernens bieten als Teilbereich der künstlichen Intelligenz die Möglichkeit, vom Menschen ausgeführte intellektuelle Aufgaben zu automatisieren und somit in kurzer Zeit große Datenmengen auszuwerten (Choi et al., 2020). Zudem können mithilfe künstlicher Intelligenz auch subtile Veränderungen detektiert werden, die sich andernfalls der menschlichen Wahrnehmung entziehen würden (Vos und Scheeren, 2019). Verschiedene Anwendungsbeispiele aus dem Bereich des maschinellen Lernens haben deshalb in den letzten Jahren Einzug in den klinischen Alltag erhalten.

Generell muss zwischen überwachtem und unüberwachtem maschinellen Lernen unterschieden werden. Beim überwachten maschinellen Lernen werden dem Lernprozess sowohl Input- als auch Output-Daten bereitgestellt. Aus den gekennzeichneten Daten erstellt der Algorithmus dann eine Funktion. Diese Methode ermöglicht eine Lösung bereits bekannter Problematiken und findet Anwendung im Bereich der Klassifikation und Risikoeinschätzung (Deo, 2015). Beispiele sind die automatische Elektrokardiographie-Auswertung oder die Analyse von Röntgenbildern in Bezug auf bestimmte Pathologien (Lakhani und Sundaram, 2017, Zhang et al., 2018).

Im Gegensatz dazu zielt das unüberwachte maschinelle Lernen darauf ab, zufällige Muster und Strukturen in einem Datensatz zu erkennen. Die Auswertung des Datensatzes erfolgt dabei allein durch den Algorithmus ohne ausdrückliche Anweisungen oder Zielsetzung (Deo, 2015). Die häufigste angewandte Methode ist

dabei die Clusteranalyse, bei der ein Algorithmus lernt, nicht kategorisierte Daten basierend auf ihren Merkmalen in verschiedene Gruppierungen einzuordnen (Choi et al., 2020). Beispielsweise konnten mittels der Clusteranalyse mechanistische Unterschiede zwischen Herzinsuffizienz-Gruppen mit erhaltener Ejektionsfraktion dargestellt werden, die anhand der klinischen Daten allein nicht zu unterscheiden wären (Jones et al., 2021). Mithilfe eines modellgestützten unüberwachten maschinellen Lernansatzes wurden Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung und der transthorakalen Echokardiographie herzinsuffizienter Patient:innen ausgewertet, um funktionell unterschiedliche Subtypen zu identifizieren (Jones et al., 2021).

Das unüberwachte maschinelle Lernen bietet somit die Möglichkeit, heterogene Krankheitsbilder anhand pathophysiologischer Mechanismen neu zu definieren und gezielt zu therapieren.

## **2. Ziel und Hypothese**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, maschinelles Lernen – insbesondere die hierarchische Clusteranalyse – einzusetzen, um zugrundeliegende hämodynamische Veränderungen, die eine IOH bei abdominal-chirurgischen Patient:innen verursachen, zu identifizieren. Dabei wurde die Hypothese getestet, dass es spezifische Endotypen der IOH bei abdominal-chirurgischen Patient:innen gibt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Die vorliegenden Daten stammen aus einer prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie, die von September 2019 bis März 2020 in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde (Kouz et al., 2022a). Es handelt sich dabei um eine Sekundäranalyse von intraoperativen hämodynamischen Messungen (Kouz et al., 2022b). Vor der initialen Datenerhebung erfolgte die Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 29. Juli 2019 (Referenznummer PV 7063).

#### **3.2. Patientenrekrutierung**

Zwischen September 2019 und März 2020 wurden insgesamt 112 Patient:innen mit elektiven abdominal-chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte in der prästationären Aufnahme im Rahmen des anästhesiologischen Prämedikationsgesprächs.

##### **3.2.1. Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen werden konnten alle Patient:innen mit elektiven abdominal-chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Diese mussten voraussichtlich  $\geq 90$  Minuten dauern und eine erwartete intravenöse Flüssigkeitsgabe von  $\geq 2000$  ml erfordern.

Weitere Einschlusskriterien waren: Alter  $\geq 18$  Jahre; ASA-Risikoklassifikation II-IV; Indikation zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung über die Arteria radialis und ein vorliegender Sinusrhythmus.

##### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Kriterien, die zum Ausschluss der Patient:innen von der Studie führten, waren laparoskopische Operationen, offene thoraxchirurgische Eingriffe, palliative oder Notoperationen sowie Operationen, die eine kontrollierte Hypotension erforderten. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen in Schwangerschaft und Stillzeit sowie Patient:innen mit bekannten Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern, supra- oder ventrikuläre Extrasystolie) oder Herzschrittmachern. Auch die parallele Teilnahme an einer Interventionsstudie führte zu einem Ausschluss der Patient:innen.

### **3.2.3. Patientenaufklärung und Einwilligung**

Zunächst wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Patient:innen überprüft, anschließend erfolgte bei Studieneignung spätestens einen Tag vor der Operation das Aushändigen der Patienteninformation sowie ein detailliertes Aufklärungsgespräch über Ablauf, Zielsetzung und Risiken der Studie durch einen Studienarzt. Das Einverständnis wurde schriftlich auf dem Aufklärungsbogen dokumentiert.

### **3.3. Studienablauf**

Der Beobachtungszeitraum der Studie belief sich auf die Dauer des operativen Eingriffes und begann mit Beginn der Operation und endete mit dem Abschluss der chirurgischen Maßnahmen.

#### **3.3.1. Perioperatives anästhesiologisches Management**

Das anästhesiologische Management unterlag den zuständigen Anästhesiolog:innen und folgte keinem spezifischen Therapiealgorithmus. Ein Standardmonitoring bestehend aus nicht-invasiver Blutdruckmessung, Elektrokardiographie und Pulsoxymetrie wurde etabliert (Dräger Infinity Delta; Dräger Medical Systems, Lübeck, Deutschland). Danach erfolgte, wenn indiziert, die Anlage eines Periduralkatheters in sitzender Position zur intra- und postoperativen Schmerztherapie.

Nach einer dreiminütigen Präoxygenierung mit 100%-igem Sauerstoff, wurde die Allgemeinanästhesie mittels Sufentanil, Propofol und einem Muskelrelaxans nach klinikinternem Standard eingeleitet. Alle Patient:innen wurden endotracheal intubiert und mechanisch beatmet. Danach erfolgte die arterielle Punktion der A. radialis zur invasiven Blutdruckmessung und ggf. die Anlage eines zentralen Venenkatheters. Die Narkose wurde entweder mittels Propofol als totale intravenöse Anästhesie oder inhalativ mittels Sevofluran aufrechterhalten. Patient:innen mit einem Periduralkatheter erhielten während der Operation repetitiv Bupivacain und Sufentanil (0.25% Bupivacain und 0.75 mg ml<sup>-1</sup> Sufentanil) epidural appliziert. Noradrenalin wurde als einzig verwendeter Vasopressor entweder als Bolus oder mithilfe eines Perfusors appliziert. Während der Operation erhielten Patient:innen nach Maßgabe der betreuenden Anästhesiolog:innen kristalloide (Ringer-Lösung) und kolloidale Infusionslösungen (6% Hydroxyethylstärke 130/0,4) sowie – sofern klinisch indiziert – Blutprodukte oder Albumin.

### **3.3.2. Hämodynamische Messungen**

Zur Bestimmung des MAP erfolgte perioperativ die kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung über einen arteriellen Katheter (20-Gauge), der an einen Infinity-Delta-Monitor (Dräger Medical Systems) angeschlossen war. Vor Beginn der Messung wurde eine korrekte Nullung des Messsystems sichergestellt bzw. durchgeführt. Um eine gute Signalqualität zu gewährleisten, wurde die korrekte Dämpfung des Systems mithilfe der Fast-Flush-Methode repetitiv überprüft.

Weitere hämodynamische Variablen wurden mittels minimal-invasiver unkalibrierter Pulskonturanalyse (MostCareUp®-System, Vygon) gemessen. Die Daten des erweiterten hämodynamischen Monitorings waren dem anästhesiologischen Team zu keinem Zeitpunkt der Studie zugänglich, um eine Beeinflussung des anästhesiologischen Managements auszuschließen.

### **3.3.3. Datenerfassung**

Während des chirurgischen Eingriffes wurden im Rahmen der Studie in 15-minütigen Intervallen MAP, Schlagvolumenindex (SVI), HF, Herzindex (CI), systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) und Pulsdruckvariation (PPV) gemessen und dokumentiert. Des Weiteren wurden relevante Patientencharakteristika, sowie operations- und anästhesiebezogene Daten aus den Protokollen der Prämedikationsambulanz und der intraoperativen Anästhesiedokumentation entnommen und für Studienzwecke dokumentiert. Neben Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) wurde der laut Anästhesieprotokoll vergebene ASA-Status dokumentiert. Zudem wurden relevante Vorerkrankungen und die Dauermedikation festgehalten. Weiterhin wurden die Art der Allgemeinanästhesie, die Dauer der Narkoseeinleitung, und verabreichte Medikamente (Sufentanil, Propofol, Muskelrelaxans, Noradrenalin) erfasst.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde die Gesamtmenge an intravasaler Volumenapplikation (Kolloide, Kristalloide) und die Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma) erhoben. Zur Einschätzung der Flüssigkeitsbilanz wurde außerdem die Ausfuhr (Urinausscheidung, perioperativer Blutverlust) dokumentiert.

### 3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels R Version 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Zur Beschreibung der Patientenkohorte sowie der operations- und anästhesiebezogenen Werte wurden kategoriale Daten in absoluten Zahlen (Prozent) und kontinuierliche Daten als Median (25. Perzentile, 75. Perzentile) dargestellt.

Anhand der intraoperativ erhobenen MAP-Werte wurde evaluiert, ob bei den jeweiligen Patient:innen zum jeweiligen Messzeitpunkt eine IOH vorlag. Eine IOH wurde dabei als ein MAP von  $\leq 65$  mmHg (unabhängig von der Noradrenalin-Laufrate) oder ein MAP zwischen 66 und 75 mmHg bei einer Noradrenalin-Laufrate von über  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  definiert.

Zur Identifizierung der verschiedenen Endotypen der IOH wurden die folgenden Variablen während der hypotensiven Episoden mittels einer Clusteranalyse ausgewertet: SVI, HF, CI, SVRI und PPV.

Um eine Vergleichbarkeit aller Messwerte zu gewährleisten, wurden alle Werte auf einen Mittelwert von 0 und eine Standardabweichung von 1 normalisiert. Anschließend erfolgte die Gruppierung der Messwerte zu verschiedenen Endotypen der IOH mithilfe einer hierarchischen Clusteranalyse, die durch einen Algorithmus aus dem Bereich des unüberwachten maschinellen Lernens ausgeführt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde dafür ein agglomeratives hierarchisches Clusterverfahren (Ward-Methode) verwendet, bei der die Datenpunkte zunächst einzeln betrachtet werden und dann anhand ihrer Ähnlichkeit bzw. Distanz schrittweise zu Clustern fusioniert werden.

Um die Stärke der (Un-)Ähnlichkeit zweier Werte zu quantifizieren, wird ein sogenanntes Proximitätsmaß ermittelt. Die Ward-Methode verwendet als Proximitätsmaß die quadrierte Euklidische Distanz (Ward, 1963). Die Euklidische Distanz bezeichnet den Abstand zwischen zwei Punkten auf einer Geraden in einem Raum und wurde für die fünf Variablen SVI, HF, CI, SVRI und PPV im fünfdimensionalen Raum berechnet. Die Fusion zu Clustern erfolgte anschließend nach der Ward-Methode anhand des geringsten Zuwachses in der Gesamtsumme der quadrierten Distanzen (Wentura und Pospeschill, 2015).

Zur Identifizierung der optimalen Clusteranzahl (Endotypen der IOH) erfolgte die Berechnung der durchschnittlichen Silhouettenbreite für jede Clusteranzahl zwischen 3 und 20. Die durchschnittliche Silhouettenbreite ist ein Gütekriterium zum Vergleich für Clusterlösungen und wird aus den Silhouettenkoeffizienten jedes Datenpunktes berechnet (Rousseeuw, 1987). Der Silhouettenkoeffizient gibt dabei die Unähnlichkeit jedes Datenpunktes zu seinem nächstgelegenen Nachbarcluster an. Je näher die Silhouettenbreiten bei 1 liegen, desto besser ist die Qualität der Clusterlösung. Das Verhältnis der identifizierten Endotypen der IOH zueinander wurde in einem Dendrogramm visualisiert.

Die normalisierten Mittelwerte und Standardabweichungen von SVI, HF, CI, SVRI und PPV für jeden Endotyp der IOH wurden in Box-Plot-Diagrammen visualisiert. Die Balken entsprechen dabei den Medianwerten der jeweiligen Variablen, während die Höhen der Boxen die Interquartilsabstände abbilden. In den Whisker (Verlängerungen der Boxen) liegen die beobachteten niedrigsten und höchsten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilsbereichs liegen. Die Punkte repräsentieren Ausreißer.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, erfolgte eine zweite Clusteranalyse mittels eines partitionierenden Verfahrens (k-Means-Algorithmus von Hartigan und Wong). Da diese Methode von den zufällig ausgewählten anfänglichen Clusterzentren abhängt, wurde die Analyse mit 100 zufälligen Startpunkten durchgeführt (Hartigan und Wong, 1979).

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Insgesamt wurden 112 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Davon mussten 12 Patient:innen von der finalen Auswertung ausgeschlossen werden, weil Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt wurden (n=2), keine Anlage eines arteriellen Katheters erfolgte (n=1), sich intraoperativ eine vorher nicht-bekannte Arrhythmie zeigte (n=1), die Operation abgesagt oder in einen laparoskopischen Eingriff geändert wurde (n=6) oder technische Probleme mit dem MostCareUp®-System auftraten (n=2). Dementsprechend verblieben Daten von 100 Patient:innen mit insgesamt 1739 Messzeitpunkten für die endgültige Auswertung. Bei 82 der 100 Patient:innen trat mindestens eine Episode einer IOH auf; insgesamt fanden sich 615 Episoden einer IOH, die in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden. Zu 46 Messzeitpunkten fehlten PPV-Werte.

Von den in die finale Auswertung eingeschlossenen Patient:innen waren 46 (56%) weiblichen und 36 (44%) männlichen Geschlechts, mit einem medianen Alter von 64 (57, 73) Jahren. 34 Patient:innen (41%) wurden der ASA-Klasse II zugeordnet. 47 Patient:innen (57%) befanden sich in ASA-Klasse III sowie ein/e Patient/-in (1%) in ASA-Klasse IV. Weitere demographische, biometrische und medizinische Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

<b>Demographische und biometrische Daten (n=82)</b>	
Alter, Jahre	64 (57, 73)
Körpergröße, cm	170 (166, 178)
Körpergewicht, kg	71 (62, 82)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	36 (44)
Weiblich	46 (56)
<b>American Society of Anesthesiologists Physical Status</b>	
II	34 (41)
III	47 (57)
IV	1 (1)
<b>Vorerkrankungen</b>	
Arterieller Hypertonus	38 (46)
Koronare Herzkrankheit	5 (6)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	3 (4)
Diabetes mellitus	6 (7)
<b>Dauermedikation</b>	
Antihypertensive Medikation	40 (49)
ACE-Hemmer	18 (22)
AT2-Rezeptor-Blocker	10 (12)
Betablocker	17 (21)
Calcium-Kanalblocker	13 (16)
Aldosteron-Antagonist	2 (2)
Alpha-1-Blocker	2 (2)

**Tabelle 2: Patientencharakteristika**

Kategoriale Daten sind als absolute Anzahl (Prozent), kontinuierliche Daten als Median (25. Perzentile, 75. Perzentile) angegeben. ACE, Angiotensinkonversionsenzym; AT2, Angiotensin II.

#### **4.2. Operationsbezogene Charakteristika**

Die mediane Dauer der durchgeführten chirurgischen Eingriffe betrug 270 (195, 335) min. Der mediane Blutverlust betrug 500 (300, 1500) ml. Von den durchgeführten abdominal-chirurgischen Operationen waren 41 (50%) allgemein-chirurgische Eingriffe, 20 (24%) gynäkologisch und 21 (26%) urologisch.

### 4.3. Anästhesie-bezogene Charakteristika

Die Mehrzahl der Patient:innen erhielt eine balancierte Anästhesie (98%). Zusätzlich erfolgte bei 56 Patient:innen eine Periduralkatheter-Anlage. Alle 82 Patient:innen erhielten während des chirurgischen Eingriffes Noradrenalin. Die mediane Noradrenalinindosis betrug 0,13 (0,08, 0,18)  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ .

Bei allen Patient:innen erfolgte die intraoperative Gabe von kristalloider Infusionslösung. Die mediane verabreichte Menge an Kristalloiden betrug 2725 (2000, 3725) ml. 50 Patient:innen (61%) erhielten zusätzlich Kolloide. 27 Patient:innen (33%) benötigten zudem die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, 18 Patient:innen (22%) erhielten gefrorenes Frischplasma. Weitere Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

<b>Anästhesiologisches Management</b>	
Balancierte Anästhesie	80 (98)
Total intravenöse Anästhesie	2 (2)
Periduralkatheter	56 (68)
Peridurale Medikation, $\text{ml h}^{-1}$	7 (5, 8)
Noradrenalinindosis, $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	0,13 (0,08, 0,18)
<b>Intraoperative Volumengabe</b>	
Kristalloide	82 (100)
Kristalloide, ml	2725 (2000, 3725)
Kolloide	50 (61)
Kolloide, ml	1000 (500, 1875)
Erythrozytenkonzentrate	27 (33)
Erythrozytenkonzentrate, Konserven	2 (1, 5)
Gefrorenes Frischplasma	18 (22)
Gefrorenes Frischplasma, Konserven	6 (4, 10)

**Tabelle 3: Anästhesie-bezogene Charakteristika**

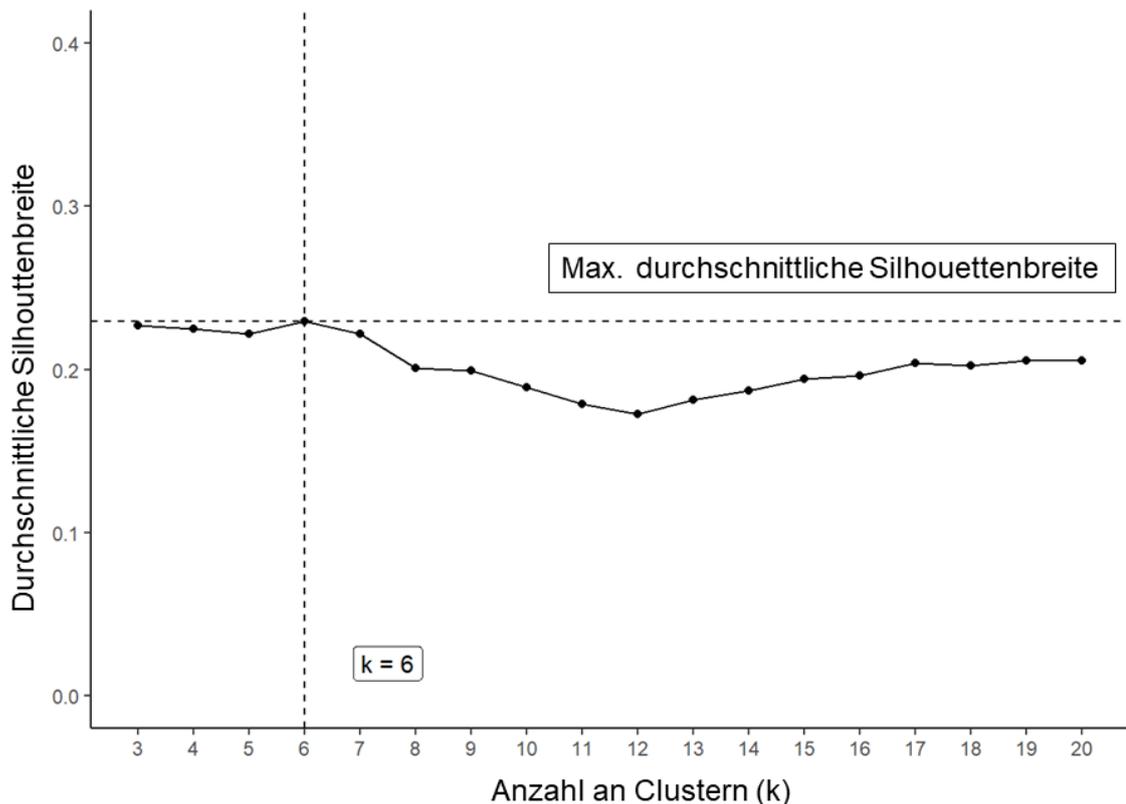
Kategoriale Daten sind als absolute Anzahl (Prozent), kontinuierliche Daten als Median (25. Perzentile, 75. Perzentile) angegeben.

#### 4.4. Auswertung mittels hierarchischem Clusterverfahren (Ward-Methode)

##### 4.4.1. Identifizierung der optimalen Clusteranzahl

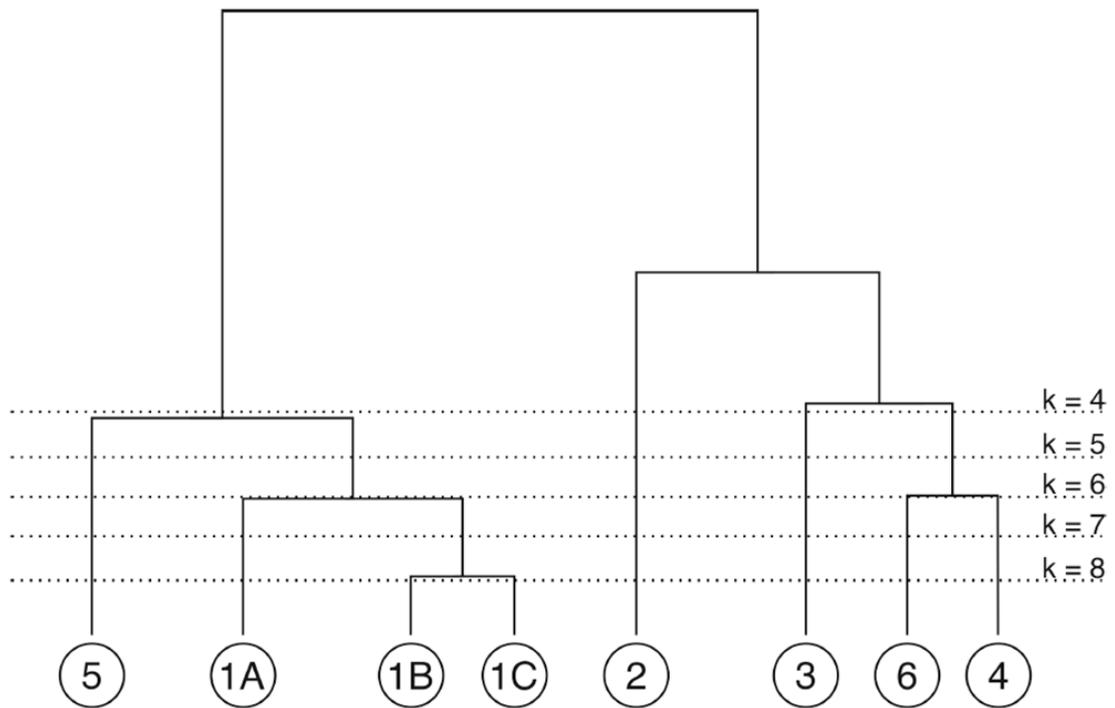
Das Silhouettendiagramm in Abbildung 2 zeigt, dass bei 6 identifizierten Clustern nach der Ward-Methode die maximale durchschnittliche Silhouettenbreite erreicht wird (max. durchschnittliche Silhouettenbreite = 0,2298). Demnach erfolgte die weitere Datenauswertung auf der Grundlage von 6 Clustern, die im Folgenden auch als Endotypen der IOH bezeichnet werden.

Abbildung 3 visualisiert den Prozess des Clusterverfahrens. Das Dendrogramm veranschaulicht die Beziehung der unterschiedlichen Endotypen der IOH, indem die Reihenfolge der Aufspaltung für die unterschiedlichen Anzahlen von Clustern dargestellt wird.



**Abbildung 2: Silhouetten-Diagramm (Ward-Methode)**

Darstellung der durchschnittlichen Silhouettenbreite für verschiedene Anzahlen von Clustern (k) unter Verwendung der Ward-Methode.



**Abbildung 3: Cluster-Dendrogramm (Ward-Methode)**

Darstellung der Beziehung zwischen den identifizierten Endotypen der IOH für verschiedene Clusteranzahlen (k).

Die vertikalen Linien stehen für die Fusion bzw. Aufspaltung der Cluster. Eine Verringerung der Anzahl von Clustern führt zu einer Fusion von zwei oder mehr Clustern; eine Erhöhung der Anzahl von Clustern führt zu einer Aufspaltung von einem oder mehreren Clustern. 1A-C: Myokardiale Depression, 2: Bradykardie, 3: Vasodilatation mit Zunahme des CI, 4: Vasodilatation ohne Zunahme des CI, 5: Hypovolämie, 6: Mischtyp.

#### 4.4.2. Endotypen der intraoperativen Hypotonie

Insgesamt konnten durch die hierarchische Clustermethode nach Ward 6 Cluster abgegrenzt werden, die jeweils einen Endotyp der IOH darstellen. Patient:innen, die während der Operation mehrere hypotensive Episoden aufwiesen, können dabei auch mehreren Endotypen der IOH gleichzeitig zugeordnet werden. Die identifizierten Endotypen der IOH unterschieden sich deutlich in ihren hämodynamischen Variablen und wurden auf Grundlage ihrer klinischen Merkmale wie folgt benannt:

1. Myokardiale Depression
2. Bradykardie
3. Vasodilatation mit Zunahme des CI
4. Vasodilatation ohne Zunahme des CI
5. Hypovolämie
6. Mischtyp

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der den Endotypen der IOH zugrundeliegenden hämodynamischen Variablen.

Endotyp	Patient:innen	Episoden	SVI, ml m <sup>-2</sup>	HF, 1/min	CI, l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	SVRI, dyn s cm <sup>-5</sup> m <sup>2</sup>	PPV, %
Myokardiale Depression	64 (78)	247 (40)	33±5	68±8	2,2±0,3	2378±300	10±5
Bradykardie	46 (56)	128 (21)	47±6	58±7	2,7±0,3	1953±206	5±2
Vasodilatation mit Zunahme des CI	23 (28)	62 (10)	47±7	87±13	4,0±0,5	1345±179	9±5
Vasodilatation ohne Zunahme des CI	21 (26)	63 (10)	34±4	86±11	2,9±0,3	1719±217	10±6
Hypovolämie	19 (23)	52 (8)	23±3	92±9	2,1±0,3	2426±379	15±4
Mischtyp	22 (27)	63 (10)	44±5	66±10	2,9±0,4	1749±196	16±4

**Tabelle 4: Endotypen der intraoperativen Hypotonie (Ward-Methode).**

Kategoriale Daten sind als absolute Anzahl (Prozent), kontinuierliche Daten als Median ± Standardabweichung angegeben. CI, Herzindex; HF, Herzfrequenz; PPV, Pulsdruckvariation; SVI, Schlagvolumenindex; SVRI, Systemisch vaskulärer Widerstandsindex.

#### **4.4.2.1. Myokardiale Depression**

Insgesamt konnten 247 (40%) der 615 IOH-Episoden dem Endotypen *Myokardiale Depression* zugeordnet werden, der einen niedrigen SVI und CI aufweist. Die normalisierten Werte für die HF und die PPV zeigten sich im Vergleich mit den anderen Endotypen unverändert. Der SVRI war erhöht. Insgesamt trat dieser Endotyp bei 64 (78%) Patient:innen auf.

#### **4.4.2.2. Bradykardie**

Der Endotyp *Bradykardie* war am zweithäufigsten und trat in 128 (21%) Episoden der IOH auf. 46 (56%) Patient:innen wiesen mindestens eine hypotensive Episode, die mit einer vergleichsweise niedrigen HF einherging und somit dem Endotyp *Bradykardie* zugeordnet wurde. Die mediane HF betrug 58/min. Im Gegensatz dazu wiesen alle weiteren identifizierten Endotypen höhere HF mit einem Median zwischen 66-92/min auf. Weiterhin zeigte sich der SVI erhöht.

#### **4.4.2.3. Vasodilatation**

Die beiden Endotypen *Vasodilatation* sind durch einen erniedrigten SVRI gekennzeichnet und traten jeweils in 10% der Fälle auf.

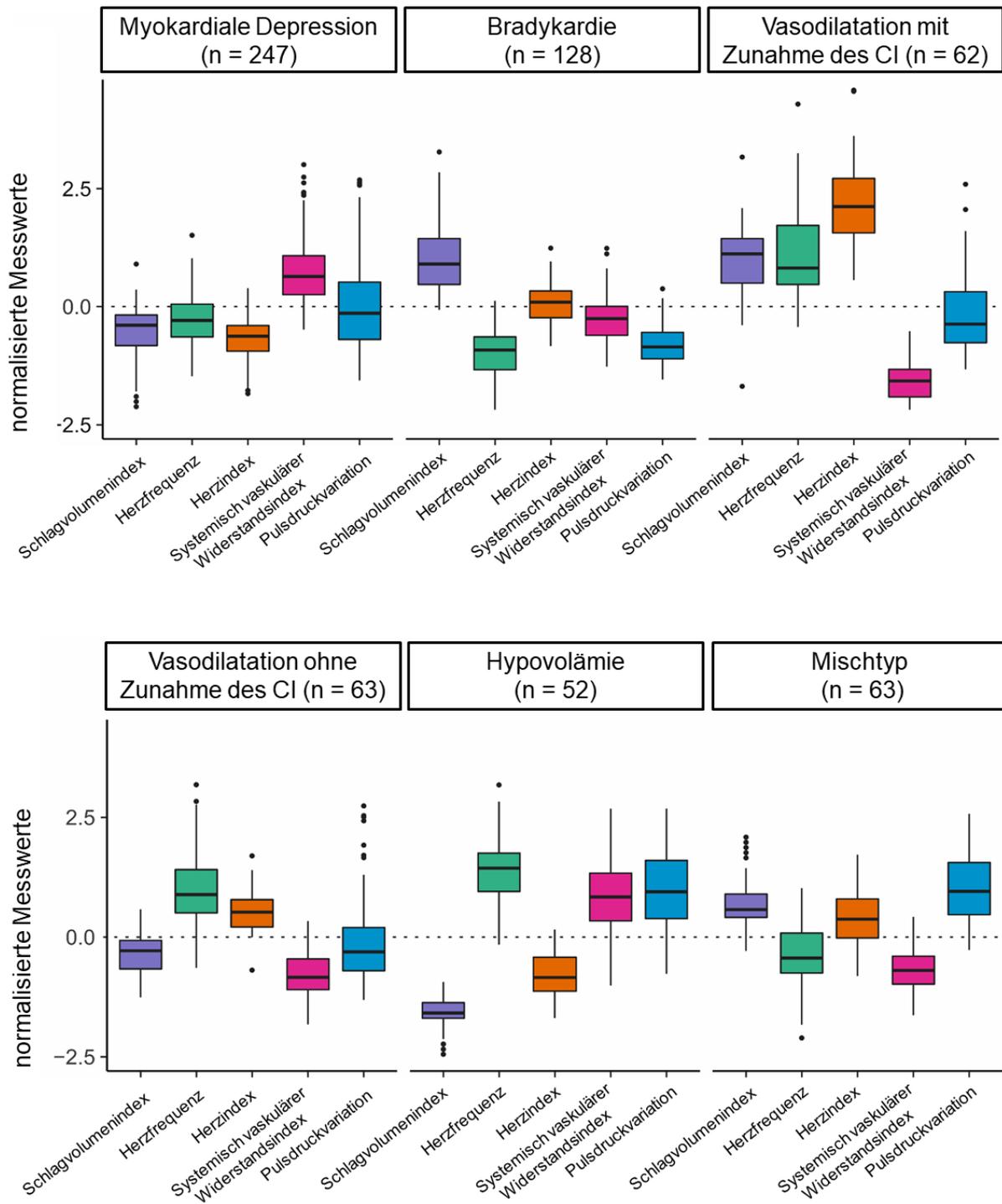
Wie im Dendrogramm (Abb. 4) ersichtlich, gehen beide Endotypen der IOH aus einer gemeinsamen vorherigen Clusterlösung ( $k=3$ ) hervor. Bei Betrachtung der erhobenen klinischen Variablen können die Endotypen nochmals nach der Veränderung des CI unterteilt werden. Der Endotyp *Vasodilatation mit Zunahme des CI* zeigt die niedrigsten Mittelwerte des SVRI bei gesteigertem CI und SVI und betraf 23 Patient:innen (28%). Im Gegensatz dazu weist der Endotyp *Vasodilatation ohne Zunahme des CI* keine relevante Abweichung des CI vom Mittelwert auf und fand sich bei 21 Patient:innen (26%).

#### **4.4.2.4. Hypovolämie**

Am seltensten trat der Endotyp *Hypovolämie* auf. Dieser betraf lediglich 52 Episoden der IOH (8%) und trat bei 19 Patient:innen (23%) auf. Im Unterschied zu den anderen Endotypen der IOH, ist der Endotyp *Hypovolämie* durch eine erhöhte PPV gekennzeichnet. Ebenso zeigt sich eine gesteigerte HF und erhöhte Werte des SVRI bei einem erniedrigten SVI und CI.

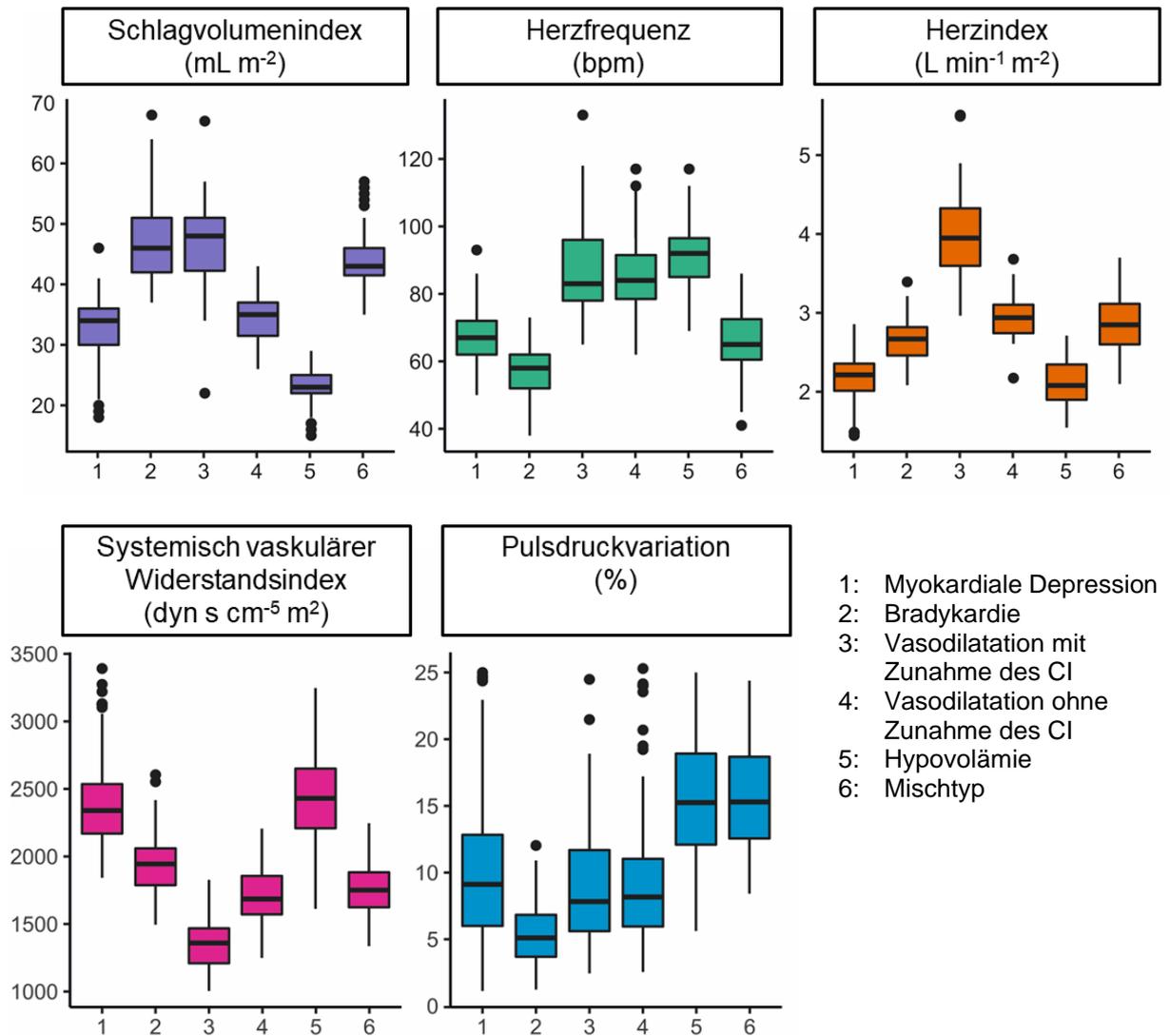
#### **4.4.2.5. Mischtyp**

Der Endotyp *Mischtyp* betraf weitere 10% der Episoden und trat bei 22 Patient:innen auf. Hier zeigte sich eine erhöhte PPV sowie ein gesteigerter SVI bei gleichzeitig niedrigem SVRI.



**Abbildung 4: Boxplot-Diagramme nach Endotyp (Ward-Methode)**

Abbildung 4 zeigt die normalisierten hämodynamischen Variablen für Schlagvolumenindex (lila), Herzfrequenz (grün), Herzindex (orange), systemisch vaskulären Widerstandsindex (pink) und Pulsdruckvariation (blau) für jeden Endotypen (geclustert mittels Ward-Methode). Die Daten sind auf einen Mittelwert von 0 (gestrichelte Linie) und eine Standardabweichung von 1 normalisiert. Die Balken entsprechen dabei den Medianwerten der jeweiligen Variablen, während die Höhen der Boxen den Interquartilsabstand abbilden (25-75%). In den Whisker (Verlängerungen der Boxen) liegen die beobachteten niedrigsten und höchsten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilsbereichs liegen. Die Punkte repräsentieren Ausreißer.



**Abbildung 5: Boxplot-Diagramme nach hämodynamischen Variablen (Ward-Methode)**

Abbildung 5 zeigt Boxplots mit nicht-normalisierten Werten für Schlagvolumenindex (lila), Herzfrequenz (grün), Herzindex (orange), systemisch vaskulären Widerstandsindex (pink) und Pulsdruckvariation (blau) für die verschiedenen Endotypen der IOH (geclustert mittels Ward-Methode). Es erfolgte eine Gruppierung für jede hämodynamische Variable. Die Zahlen auf der x-Achse zeigen die Zuordnung zu den Endotypen der IOH an. Die Balken entsprechen dabei den Medianwerten der jeweiligen Parameter, während die Höhen der Boxen den Interquartilsabstand abbilden (25-75%). In den Whisker (Verlängerungen der Boxen) liegen die beobachteten niedrigsten und höchsten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilsbereichs liegen. Die Punkte repräsentieren Ausreißer.

#### 4.5. Auswertung mittels partitionierendem Clusterverfahren (k-Means)

In der zweiten Auswertung mittels der k-Means-Clustermethode ergab sich eine optimale Nummer von drei Clustern (durchschnittlicher Silhouettenkoeffizient = 0.274) gefolgt von einer Aufteilung in sechs Cluster (durchschnittlicher Silhouettenkoeffizient = 0.268). Um die Ergebnisse des hierarchischen Clusterverfahrens mit der k-Means-Methode zu vergleichen, wurden die Ergebnisse des k-Means-Clusterverfahrens für sechs Endotypen der IOH betrachtet.

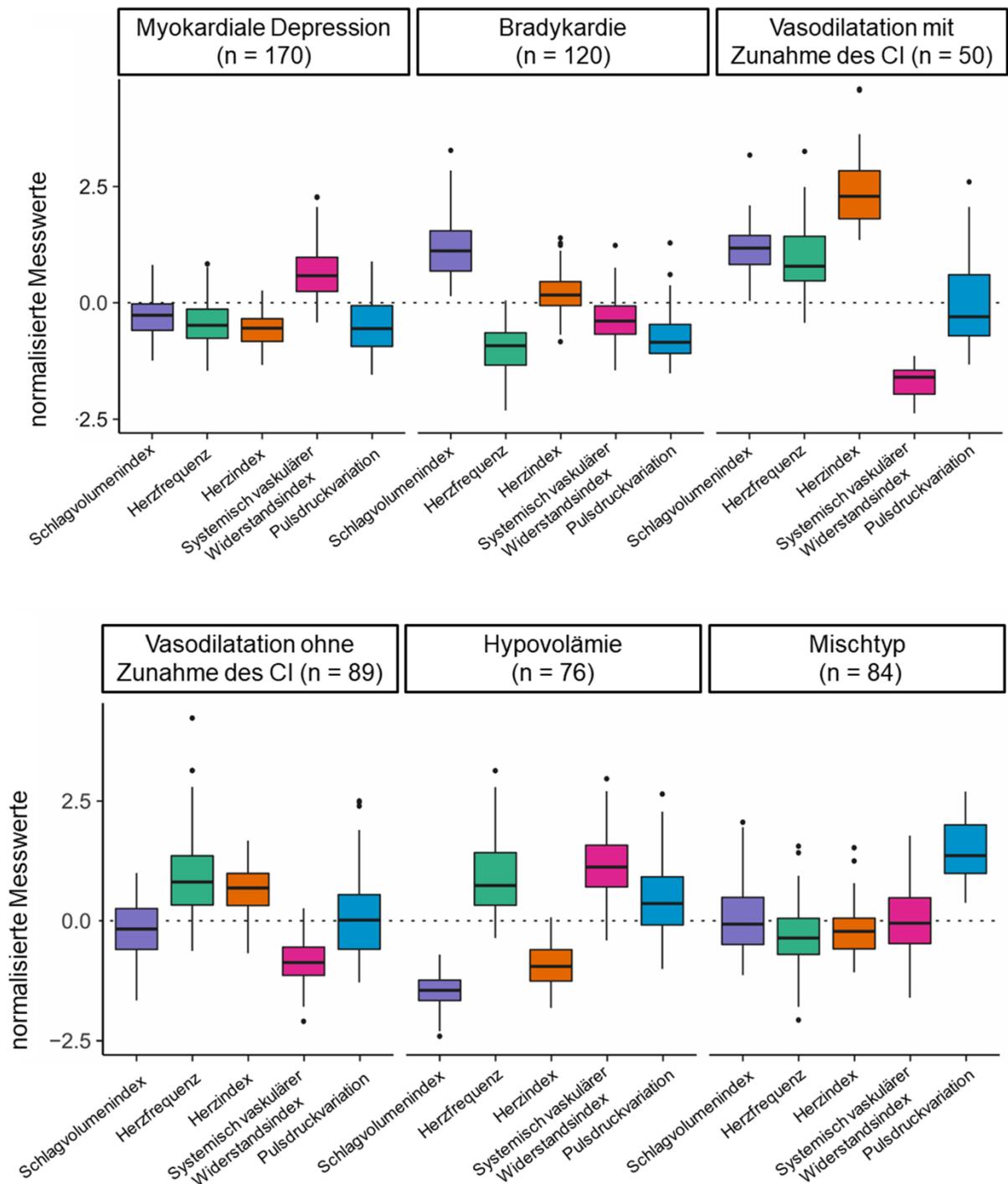
Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der erhobenen hämodynamischen Variablen für die k-Means-Analyse je nach Endotyp.

Bei Betrachtung der hämodynamischen Variablen können mit diesem Ansatz analog zur Ward-Methode ebenfalls die Endotypen *Myokardiale Depression*, *Bradykardie*, *Vasodilatation mit Zunahme des CI*, *Vasodilatation ohne Zunahme des CI*, *Hypovolämie* und *Mischtyp* identifiziert werden.

Endotyp	Patient: innen	Episoden	SVI, ml m <sup>-2</sup>	HF, 1/min	CI, l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	SVRI, dyn s cm <sup>-5</sup> m <sup>2</sup>	PPV, %
Myokardiale Depression	52 (63)	170 (29)	35±4	64±6	2,2±0,2	2335±258	7±3
Bradykardie	65 (97)	120 (20)	48±6	58±7	2,7±0,3	1900±197	6±3
Vasodilatation mit Zunahme des CI	20 (24)	50 (8)	49±5	85±10	4,1±0,5	1306±149	10±5
Vasodilatation ohne Zunahme des CI	28 (34)	89 (15)	36±5	85±12	3,0±0,3	1675±197	10±5
Hypovolämie	28 (34)	76 (13)	24±3	84±11	2,0±0,3	2598±325	13±5
Mischtyp	36 (44)	84 (14)	48±7	67±10	2,5±0,3	2067±310	18±3

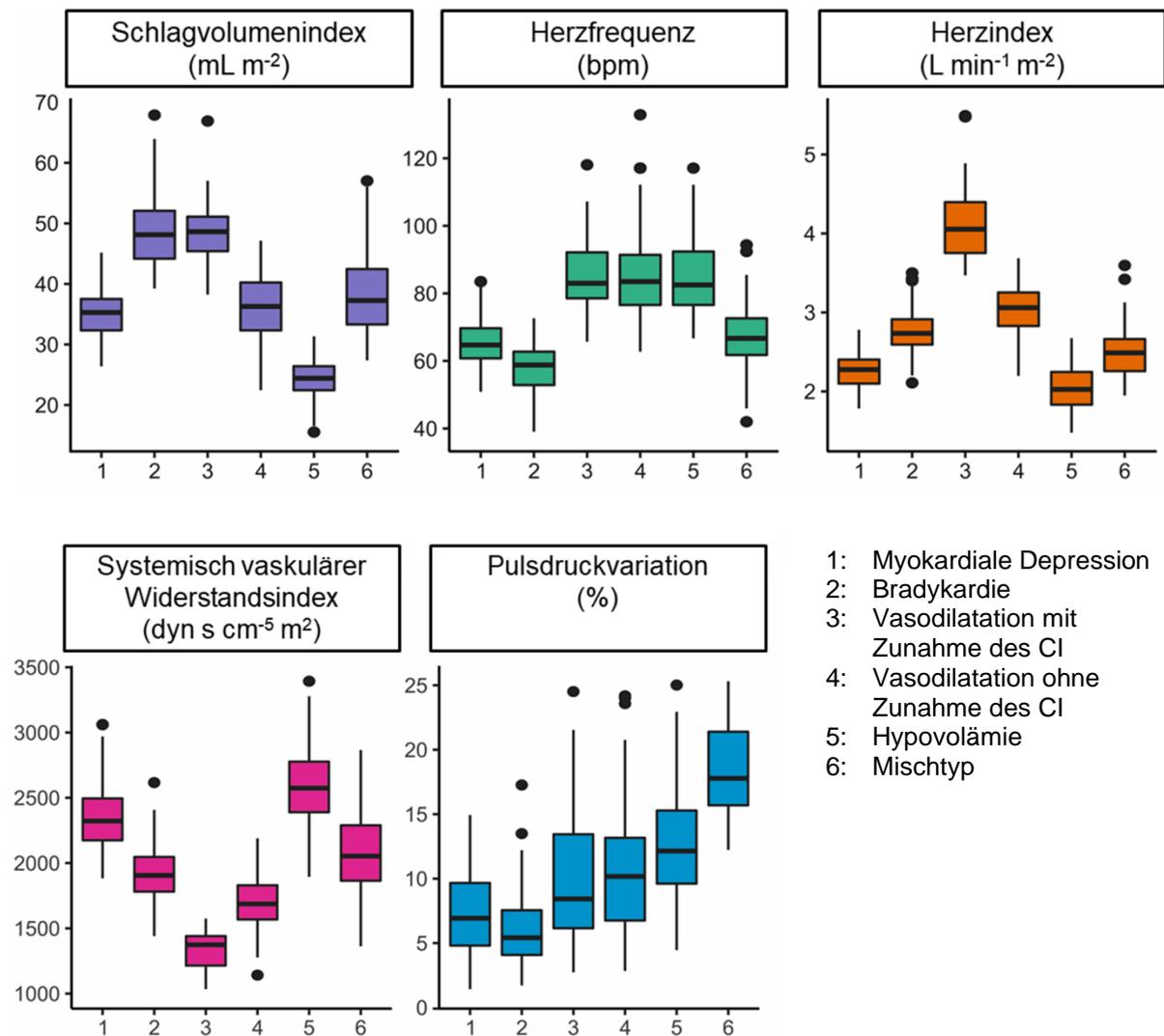
**Tabelle 5: Endotypen der intraoperativen Hypotonie (k-Means).**

Kategoriale Daten sind als absolute Anzahl (Prozent), kontinuierliche Daten als Median ± Standardabweichung angegeben. CI, Herzindex; HF, Herzfrequenz; PPV, Pulsdruckvariation; SVI, Schlagvolumenindex; SVRI, Systemisch vaskulärer Widerstandsindex.



**Abbildung 6: Boxplot-Diagramme nach Endotyp (k-Means)**

Abbildung 6 zeigt die normalisierten hämodynamischen Variablen für Schlagvolumenindex (lila), Herzfrequenz (grün), Herzindex (orange), systemisch vaskulären Widerstandsindex (pink) und Pulsdruckvariation (blau) für jeden Endotyp (geclustert mittels k-Means-Verfahren). Die Daten sind auf einen Mittelwert von 0 (gestrichelte Linie) und eine Standardabweichung von 1 normalisiert. Die Balken entsprechen dabei den Medianwerten der jeweiligen Variablen, während die Höhen der Boxen den Interquartilsabstand abbilden (25-75%). In den Whisker (Verlängerungen der Boxen) liegen die beobachteten niedrigsten und höchsten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilsbereichs liegen. Die Punkte repräsentieren Ausreißer.



**Abbildung 7: Boxplot-Diagramme nach hämodynamischen Variablen (k-Means)**

Abbildung 7 zeigt Boxplots mit nicht-normalisierten Werten für Schlagvolumenindex (lila), Herzfrequenz (grün), Herzindex (orange), systemisch vaskulären Widerstandsindex (pink) und Pulsdruckvariation (blau) für die verschiedenen Endotypen der IOH (geclustert mittels k-Means-Verfahren). Es erfolgte eine Gruppierung für jede hämodynamische Variable. Die Zahlen auf der x-Achse zeigen die Zuordnung zu den Endotypen der IOH an. Die Balken entsprechen dabei den Medianwerten der jeweiligen Parameter, während die Höhen der Boxen den Interquartilsabstand abbilden (25-75%). In den Whisker (Verlängerungen der Boxen) liegen die beobachteten niedrigsten und höchsten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilsbereichs liegen. Die Punkte repräsentieren Ausreißer.

## 5. Diskussion

### 5.1. Klinische Bedeutung

Angesichts der Assoziation zwischen hypotensiven Episoden und postoperativen Komplikationen besteht zwar der Konsens, dass die IOH vermieden und rechtzeitig behandelt werden sollte, weiterhin bleibt aber unklar, welche Therapiestrategien das Outcome der Patient:innen verbessern (Sessler et al., 2019). Einheitliche Leitlinien zur Behandlung der IOH fehlen deshalb und das intraoperative Blutdruckmanagement erfolgt im klinischen Alltag meist empirisch mittels Vasopressoren und Volumentherapie (Singh und Antognini, 2011). Dabei kann die IOH als Imbalance der kardiovaskulären Regulation verschiedene Ursachen haben, die bei der Auswahl einer Behandlungsstrategie berücksichtigt werden sollten (Vos und Scheeren, 2019).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützen die Hypothese, dass es bei Patient:innen mit großen abdominal-chirurgischen Operationen spezifische Endotypen der IOH gibt, die mittels eines hierarchischen Clusterverfahrens identifiziert werden können.

Die gewählte Definition der IOH als MAP  $\leq 65$  mmHg (unabhängig von der Noradrenalin-Laufrate) bzw. MAP zwischen 66 und 75 mmHg bei einer Noradrenalin-Laufrate  $> 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  wird in der Forschung häufig verwendet und ist in der klinischen Praxis ein gängiger Schwellenwert für Interventionen (Sessler et al., 2019, Saugel und Sessler, 2021).

Insgesamt konnten sechs Endotypen der IOH beschrieben werden: *Myokardiale Depression, Bradykardie, Vasodilatation mit Zunahme des CI, Vasodilatation ohne Zunahme des CI, Hypovolämie* und *Mischtyp*. Alle Endotypen sind durch spezifische hämodynamische Veränderungen charakterisiert und stimmen mit dem klinischen Konsens der pathophysiologischen Mechanismen der IOH überein.

Zwar beinhaltet die vorgenommene Unterteilung eine vereinfachte Darstellung der komplexen Kreislaufregulation, dafür ist die eindimensionale Bezeichnung der Endotypen und die Unterteilung in sechs Endotypen übersichtlich und ermöglicht folglich eine gute Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Obwohl die klinischen Charakteristika der Endotypen der IOH im Grunde genommen nicht überraschend sind, so zeigte sich jedoch eine unerwartete Häufigkeitsverteilung in der untersuchten Patientengruppe.

Der Endotyp *Myokardiale Depression* war der häufigste identifizierte Endotyp der IOH. Es ist bekannt, dass die zur Narkose eingesetzten Medikamente sowie eine Hypoxie die kardiale Kontraktilität einschränken (Conrad und Eltzschig, 2020). Ein möglicher kausaler Therapieansatz zur Steigerung der kardialen Kontraktilität und demzufolge des HZV ist der Einsatz inotroper Substanzen (Vos und Scheeren, 2019). Beispielsweise führt Dobutamin dosisabhängig über einen  $\beta_1$ -Agonismus zu einem Anstieg des SV und des HZV bei gleichzeitig mäßigem Anstieg der HF und verbessert somit die myokardiale Funktion (Ruffolo, 1987, Jentzer et al., 2015). Dennoch erhielt keiner der untersuchten Patient:innen während der Operation Inotropika. Dies zeigt, dass dieser Pathomechanismus der IOH trotz des häufigen Auftretens im klinischen Alltag kaum in Erwägung gezogen wird. Es ist aber zu beachten, dass die behandelnden Anästhesiolog:innen für die Messungen der Pulscontouranalyse verblindet waren und somit meist keine geeignete Entscheidungsgrundlage für den Einsatz von Inotropika zur Verfügung stand. Bei einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels Pulscontouranalyse kann eine Hypotonie, die mit einer Abnahme des CI einhergeht, auf eine ventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen sein. Eine gleichzeitige Messung dynamischer Vorlastparameter (z.B. PPV) ermöglicht die Abgrenzung zur Hypovolämie (Singh und Antognini, 2011).

Der zweithäufigste Endotyp *Bradykardie* war durch eine niedrige HF gekennzeichnet. Die intraoperative Bradykardie ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen, die in der klinischen Praxis beobachtet wird, und führt bei fehlender Kompensation zu einer Abnahme des CI und demnach zur Hypotonie (Hameedullah und Khan, 1997). Ursächlich sind zahlreiche Faktoren wie beispielsweise rückenmarksnahe Anästhesien, Narkotika sowie autonome Reflexe durch operative Manöver (Doyle und Mark, 1990, DeSouza et al., 1997, Craß et al., 2019, Bayer und Hornuß, 2019). Obwohl die Überwachung der HF zum Standardmonitoring jeder Operation gehört und den Anästhesiolog:innen allzeit verfügbar war, erhielt keiner der Patient:innen während der Operation chronotrope Medikamente. Somit scheint die Bradykardie nur selten als Ursache beziehungsweise als therapeutischer Ansatz einer IOH in Betracht gezogen zu werden.

Deutlich seltener traten die Endotypen, die durch eine Abnahme der kardialen Nachlast charakterisiert waren und folglich als *Vasodilatation* bezeichnet wurden, auf. Die Abschätzung der kardialen Nachlast erfolgte im Rahmen der Studie anhand des SVRI, der bei einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels Pulskonturanalyse aus MAP, zentralvenösem Druck und HZV berechnet werden kann (Romagnoli et al., 2009a). Ein niedriger SVRI wird beispielsweise durch die Allgemeinanästhesie und neuraxiale Blockaden, aber auch systemische Inflammation, verursacht (Greer, 2015, Lee et al., 2017, Meng, 2021, Saugel et al., 2022). Die Abnahme des SVRI kann dabei sowohl mit einem stabilen CI (*Vasodilatation ohne Zunahme des CI*) oder mit einem erhöhten CI (*Vasodilatation mit Zunahme des CI*) einhergehen. Ist die kompensatorische Steigerung des CI geringer als die Abnahme des SVRI kann dies in einer IOH resultieren (Meng, 2021). Vermutlich wäre die Prävalenz beider vasodilatatorischer Endotypen in der untersuchten Kohorte höher, hätten nicht alle Patient:innen intraoperativ eine vasokonstriktorische Therapie mit Noradrenalin erhalten.

Auch der Endotyp *Hypovolämie* trat nur selten auf. Dies ist wahrscheinlich auf eine adäquate Volumentherapie des behandelnden anästhesiologischen Teams zurückzuführen. Ein relevanter Volumenmangel ist häufig die Folge von perioperativem Blutverlust, Flüssigkeitsverlusten durch große Wundflächen sowie Umverteilungsvorgängen infolge von Entzündungsreaktionen (Jacob et al., 2019, Russell et al., 2018). Eine forcierte Volumentherapie ist daher ein häufiger Ansatz zur Verbesserung der intraoperativen Hämodynamik. Jedoch bleibt zu beachten, dass neben einem Volumenmangel auch eine positive Flüssigkeitsbilanz das Outcome verschlechtern kann (Messmer et al., 2020). Folglich ist eine bedarfsgerechte Flüssigkeitssubstitution essenziell. Da sich statische Marker der Vorlast wie der zentrale Venendruck oder der pulmonalarterielle Verschlussdruck zur differenzierten Volumentherapie als relativ ungeeignet erwiesen haben, wurde in der vorliegenden Arbeit die PPV als dynamischer Vorlastparameter verwendet (Reuter et al., 2003, Osman et al., 2007, Marik und Cavallazzi, 2013). Die PPV kann bei mechanischer Überdruckbeatmung aus der atemsynchronen Undulation der Pulskontur berechnet werden und hat sich im Rahmen mehrerer Studien als zuverlässige Methode zur Einschätzung der Vorlastabhängigkeit bei kritisch kranken Patient:innen erwiesen (Michard et al., 2000, Yang und Du, 2014). Bei

maschineller Beatmung mit fehlender Spontanatmung und einem Tidalvolumen von mindestens  $8 \text{ ml kg}^{-1}$  kann mithilfe der PPV differenziert werden, ob Patient:innen auf eine Volumengabe mit einem Anstieg des SV reagieren werden (Teboul et al., 2019). Somit scheint ein kontinuierliches Monitoring der PPV eine geeignete Möglichkeit zur Einschätzung der kardialen Vorlast und Steuerung der perioperativen Flüssigkeitstherapie zu sein.

Der *Mischtyp* spiegelt das komplexe Zusammenspiel verschiedener hämodynamischer Veränderungen wider, die zur IOH beitragen und lässt sich nicht durch eindeutige pathophysiologische Mechanismen erklären. Vermutlich tragen sowohl hämodynamische Effekte von Allgemein- und Regionalanästhesie, perioperativer Blutverlust, Inflammation sowie Flüssigkeits- und Vasopressortherapie zur Ausprägung des Mischtyps bei.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ermöglichen eine differenzierte Betrachtung der Genese der IOH und zeigen, dass die Therapieanforderungen der IOH je nach zugrundeliegendem Pathomechanismus sehr unterschiedlich sind. Beruhend auf den identifizierten Endotypen der IOH könnten die entsprechenden kausalen Interventionen demnach die Behandlung der Bradykardie, eine Erhöhung der Vorlast, die Verbesserung der myokardialen Kontraktilität oder die Erhöhung des vasomotorischen Tonus beinhalten und mutmaßlich unspezifischen Interventionen überlegen sein (Meng, 2021). Des Weiteren zeigte sich, dass Patient:innen mit mehr als einer intraoperativen hypotensiven Episode im Verlauf der Operation unterschiedlichen Endotypen der IOH zugeordnet werden konnten. Die Therapiestrategie einer IOH kann sich demzufolge im Laufe der Zeit ändern.

Das perioperative Blutdruckmanagement und die spezifische Therapie der IOH sind derzeit Gegenstand aktueller Forschung. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie deutete darauf hin, dass ein einfaches Anstreben höherer intraoperativer Blutdruckwerte bei nicht-kardiologischen Operationen nicht zu einer Verbesserung des postoperativen Outcomes führt (Wanner et al., 2021).

Vielversprechendere Ansätze liefert hingegen die perioperative zielgerichtete Therapie (PGDT). Ziel der PGDT ist es, die globale Hämodynamik während des perioperativen Zeitraums durch die Titration von Flüssigkeiten, Vasopressoren oder Inotropika auf vordefinierte hämodynamische Ziele zu optimieren und dadurch eine

angemessene Gewebepfusion und Sauerstoffversorgung zu gewährleisten (Pearse et al., 2005, Kaufmann et al., 2018). Die therapeutischen Interventionen folgen dabei einem festgelegten Behandlungsalgorithmus unter Einbezug einer oder mehrerer Variablen des erweiterten hämodynamischen Monitorings, die den Blutfluss widerspiegeln.

Zwar erschwert die große Heterogenität der verfügbaren Studien in Bezug auf Patientenkollektiv, Interventionen und untersuchtes Outcome den Vergleich, dennoch liefern zahlreiche Studien und Metaanalysen zunehmende Evidenz, dass eine früh initiierte PGDT anhand geeigneter hämodynamischer Zielvariablen zu einer Verbesserung des postoperativen Behandlungsergebnisses führen kann (Pearse et al., 2005, Hamilton et al., 2011, Benes et al., 2014, Sun et al., 2017). So ist die PGDT mit einer verringerten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie einer Reduktion postoperativer Komplikationen wie akuter Nierenschädigung, Pneumonie und Wundinfektionen assoziiert (Jessen et al., 2022, Chong et al., 2018, Giglio et al., 2019). Zudem konnte bei Patient:innen mit extrem hohem Risiko (Ausgangsterblichkeitsrate von >20%) eine PGDT-assoziierte Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden (Cecconi et al., 2013). Obwohl die positiven Effekte der PGDT auf die perioperative Morbidität und Mortalität auch in anderen Fachrichtungen reproduziert werden konnten, scheinen vor allem Patient:innen mit großen abdominal-chirurgischen Operationen von den zielgerichteten Therapieansätzen zu profitieren (Giglio et al., 2021).

Mehrere Studien unterstützen die Hypothese, dass insbesondere eine zielgerichtete Therapie unter Einbezug mehrerer hämodynamischer Variablen das Outcome verbessern kann (Deng et al., 2018, Kaufmann et al., 2019, Chong et al., 2018). Komplexe Behandlungsalgorithmen streben dabei eine Optimierung der Endorganperfusion durch eine gezielte Modifizierung der einzelnen Komponenten Vorlast, Kontraktilität und Nachlast an. Eine multizentrische prospektive randomisierte Studie zeigte, dass eine PGDT aus Volumengabe, Vasopressoren und Inotropika basierend auf dem MAP, des CI und der PPV perioperative Komplikationsraten abdominal-chirurgischer Patient:innen senken konnte (Salzwedel et al., 2013). Auch eine Metaanalyse bestätigte, dass insbesondere die Kombination aus zielgerichteter Flüssigkeitstherapie und CI-Zielen effektiver ist, als ein alleiniges Volumenmanagement (Deng et al., 2018).

## **5.2. Diskussion der Methodik**

### **5.2.1. Clusteranalyse**

Die derzeitigen intraoperativen Überwachungsmodalitäten liefern eine enorme Datenmenge aus verschiedenen Quellen. So müssen bei Patient:innen unter Vollnarkose gleichzeitig verschiedene hämodynamische Variablen beachtet und interpretiert werden. Dies erfordert eine hohe kognitive Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit von den behandelnden Anästhesiolog:innen. Algorithmen des maschinellen Lernens ermöglichen als Teilbereich der künstlichen Intelligenz die Auswertung und Darstellung großer Datenmengen und könnten nicht nur eine Entlastung im klinischen Alltag schaffen, sondern auch die perioperative Sicherheit für Patient:innen erhöhen.

Das überwachte maschinelle Lernen findet bereits klinische Anwendung in der Risikoeinschätzung und Ereignisvorhersage. Ein Beispiel ist der kommerziell verfügbare Hypotension Prediction Index (HPI; Edwards Lifesciences, Irvine, USA) zur Vorhersage von Hypotonie (Hatib et al., 2018). Der HPI-Algorithmus wurde mithilfe von Daten aus der Pulskontur einer gemischten Patientenkohorte entwickelt und anhand der identifizierten Pulswellenmerkmalen in hypotensiven und nicht-hypotensiven Episoden trainiert. Bei Anwendung auf eine externe Validierungskohorte war der HPI-Algorithmus in der Lage, eine Hypotonie (definiert als ein MAP <65 mmHg) mit hoher Sensitivität und Spezifität bis zu 15 Minuten vor dem tatsächlichen hypotensiven Ereignis vorherzusagen. (Hatib et al., 2018) Die Ergebnisse wurden in einer weiteren Beobachtungsstudie mit 255 abdominalchirurgischen Patient:innen bestätigt (Davies et al., 2020).

Ergänzend eröffnet das unüberwachte maschinelle Lernen die Chance, heterogene Krankheitsbilder wie die IOH mittels Clusteranalysen neu zu definieren. Vermutlich könnten Kliniker:innen die gleichen Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen aus der Betrachtung der erweiterten hämodynamischen Variablen ziehen und dieselben Endotypen auch ohne Hilfe künstlicher Intelligenz identifizieren. Allerdings kann die Einbeziehung künstlicher Intelligenz helfen, verschiedene Endotypen der IOH automatisch zu erfassen. Dies entlastet nicht nur behandelnde Anästhesiolog:innen, sondern könnte durch die Auswertung in Echtzeit auch die Reaktionszeit bis zur Einleitung einer Therapie verbessern und folglich lang andauernde hypotensive Episoden verringern. Die vorliegende Studie bildet somit die Grundlage für eine durch künstliche Intelligenz unterstützte

intraoperative hämodynamische Überwachung. Die Algorithmen des maschinellen Lernens könnten anhand von großen Datensätzen „trainiert“ und anschließend für die hämodynamische Überwachung und die Steuerung der Therapie eingesetzt werden.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde das agglomerative hierarchische Clusterverfahren nach Ward und die partitionierende k-Means Clusteranalyse gewählt, da es sich um robuste und komplementäre Ansätze handelt, die auf eine Vielzahl von Datensätzen angewendet werden können (Gelbard et al., 2007). Insbesondere die hierarchischen Clusterverfahren ermöglichen eine gute Visualisierung des Clusterprozesses mittels Dendrogramm (Hirano et al., 2004). Zusätzlich hat sich die Ward-Methode im Vergleich mit anderen hierarchischen Clusterverfahren als zuverlässige und genaue Methode bei der Analyse klinischer Datensätze erwiesen (Hirano et al., 2004). Ein wichtiges Qualitätsmerkmal von Clusteranalysen ist zudem die Reproduzierbarkeit und externe Validierung. Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist deshalb, dass die erneute Auswertung der Daten mittels k-Means Clusteranalyse zur Identifikation der gleichen Endotypen der IOH führte.

### 5.2.2. Pulskontouranalyse

Ein wichtiger Aspekt in der Behandlung der IOH ist die Art des hämodynamischen Monitorings selbst. Zur Auswahl der richtigen Behandlungsstrategie der IOH sollten insbesondere bei Patient:innen mit hohem Risiko neben dem Blutdruck weitere hämodynamische Variablen wie das HZV oder dynamische Vorlastparameter gemessen werden (Molnar et al., 2020). Dies ermöglicht eine detailliertere Einschätzung der individuellen Kreislauffunktion und bietet eine Grundlage für zielgerichtete Therapieansätze.

Die Messung des Blutflusses, zum Beispiel durch die Bestimmung des HZV, ist traditionell mit dem Einsatz zusätzlicher invasiver Überwachungsmethoden wie dem Pulmonalarterienkatheter oder der transpulmonalen Thermodilution verbunden (Mayer und Suttner, 2009, Esper und Pinsky, 2014). Aufgrund der Invasivität dieser Techniken werden zunehmend mehr weniger invasive Monitoringsysteme in der täglichen klinischen Praxis verwendet. So bietet zum Beispiel die weniger invasive Pulskontouranalyse eine vielversprechende Alternative. Dank der kontinuierlichen Auswertung der arteriellen Blutdruckkurve in Echtzeit liefert die Pulskontouranalyse neben dem HZV weitere wichtige hämodynamische Variablen, die den Blutfluss und die Volumenreagibilität widerspiegeln (Saugel und Reuter, 2018).

Insbesondere die unkalibrierte minimal-invasive Pulskontouranalyse mittels MostCareUp® erwies sich im Rahmen der vorliegenden Studie als einfach anzuwendendes Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Da bei den untersuchten Patient:innen ohnehin ein arterieller Katheter zur invasiven Blutdruckmessung indiziert war, wurde weder die Invasivität noch das Risiko für Komplikationen erhöht, dafür aber ein wesentlicher zusätzlicher Erkenntnisgewinn bezüglich der hämodynamischen Gesamtsituation ermöglicht.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass das unkalibrierte Verfahren des MostCareUp® in verschiedenen klinischen Settings eine hinreichende Genauigkeit im Vergleich zur Thermodilutionsmethode sowie dem mittels Echokardiographie bestimmten HZV erreicht (Scolletta et al., 2016, Romagnoli et al., 2017). Insbesondere bei kardiochirurgischen Patient:innen zeigte sich eine gute Übereinstimmung (Giomarelli et al., 2004, Zangrillo et al., 2010, Barile et al., 2013, Greiwe et al., 2020). Dies konnte auch bei beatmeten septischen Patient:innen gezeigt werden und wurde insbesondere durch Änderungen des Gefäßtonus unter Noradrenalin-Infusion nicht beeinträchtigt (Franchi et al., 2011).

Einige spezifische Fallstricke und Anwendungsbeschränkungen sind jedoch einzuräumen. Die korrekte Anwendung des Verfahrens setzt grundlegende Kenntnisse zum frühzeitigen Erkennen von potenziellen Fehlerquellen voraus. Hier sind neben externen Faktoren wie Über- oder Unterdämpfung des Messsystems oder falschem Nullabgleich, auch intrinsische Faktoren wie eine Aortendissektion, arterielle Kompression oder atherosklerotische Plaques nahe der Katheterspitze zu nennen (Romagnoli et al., 2009b, Saugel und Reuter, 2018). Nachteilig ist auch, dass Herzrhythmusstörungen oder höhergradige Klappenvitien die Messgenauigkeit verringern und die Anwendbarkeit einschränken (Petzoldt et al., 2013, Romagnoli et al., 2017).

### 5.3. Limitationen der Studie

Die geringe Patientenzahl (n=82) der vorliegenden monozentrischen Studie schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zudem wurden nur abdominal-chirurgische Patient:innen mit mittlerem bis hohem Risiko eingeschlossen, da diese eine klinische Indikation für den erforderlichen arteriellen Katheter hatten. Eine externe Validierung der Ergebnisse mit einem heterogenen größeren Patientenkollektiv ist deshalb notwendig. Es ist zwar anzunehmen, dass die der IOH zugrundeliegenden Pathomechanismen und die daraus resultierenden Endotypen der IOH bei einem größeren Patientenkollektiv oder anderen Operationen ähnlich sind, allerdings könnte sich die relative Häufigkeitsverteilung der identifizierten Endotypen unterscheiden.

Ebenso sind die Untersuchungen nicht geeignet, um eine Endotypisierung auf Patientenebene zu treffen. Jede hypotensive Episode wurde als unabhängiges Ereignis ohne Berücksichtigung von Informationen über frühere Episoden betrachtet. Auch kann mithilfe der Daten keine Aussage über das postoperative Outcome abhängig von den jeweiligen Endotypen der IOH getroffen werden, da die Datenerhebung mit Ende der operativen Maßnahmen beendet war und kein Follow-up erfolgte.

Künftige Studien sind erforderlich, um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Endotypen der IOH und postoperativen Ergebnissen zu untersuchen. Weiterhin gilt es zu ermitteln, ob eine endotypbasierte Behandlungsstrategie das Auftreten von postoperativen Komplikationen reduzieren und das Outcome von Patient:innen damit verbessern kann.

Eine weitere Limitation ist die ausschließliche Anwendung von Noradrenalin als einziger Vasopressor. Die Anwendung erfolgte in der Studie entweder als Bolusgabe oder kontinuierlich über einen Perfusor. Noradrenalin ist ein physiologischer Neurotransmitter sympathischer Nervenendigungen und Vasopressor der ersten Wahl bei septischem und vasodilatatorischem Schock (Russell et al., 2021). Noradrenalin besitzt dabei für  $\alpha$ -Rezeptoren eine höhere Affinität als für  $\beta$ -Rezeptoren (Jentzer et al., 2015). So besteht die wesentliche blutdrucksteigernde Wirkung in einer  $\alpha_1$ -Rezeptor-vermittelten dosisabhängigen Vasokonstriktion an peripheren und pulmonalen Gefäßen. Zusätzlich wirkt es am Herzen gering frequenzsteigernd sowie  $\beta_1$ -vermittelt positiv inotrop (Irlbeck et al.,

2019). Noradrenalin kann dadurch in einigen Patient:innen das HZV durch eine  $\beta$ 1-Rezeptoraktivierung sowie einen verstärkten venösen Rückfluss steigern (Jentzer et al., 2015). Bei Patient:innen mit myokardialer Dysfunktion kann die verstärkte Nachlast aber auch zur Abnahme des HZV führen (Rokyta et al., 2010). Es bleibt daher ungeklärt, ob die Verteilung der Endotypen der IOH bei Patient:innen, die mit einem anderen Vasopressor oder ohne Vasopressoren behandelt werden, von den oben genannten Ergebnissen abweicht.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Intraoperative Hypotonie ist mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen wie Myokardschädigung, akuter Nierenschädigung und erhöhter Sterblichkeit assoziiert. Im klinischen Alltag sind die spezifischen Ursachen der intraoperativen Hypotonie oft unklar. Ziel dieser Studie war es daher, maschinelles Lernen – insbesondere die hierarchische Clusteranalyse – einzusetzen, um zugrundeliegende hämodynamische Veränderungen der intraoperativen Hypotonie bei abdominal-chirurgischen Patient:innen zu identifizieren. Dabei wurde die Hypothese getestet, dass es verschiedene Endotypen der intraoperativen Hypotonie gibt.

**Methoden:** Die Studie wurde als Sekundäranalyse intraoperativer hämodynamischer Messungen aus einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 100 Patienten mit großen abdominal-chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die intraoperative Hypotonie wurde definiert als ein mittlerer arterieller Druck  $<65$  mmHg oder ein mittlerer arterieller Druck zwischen 66 und 75 mmHg bei einer Noradrenalin-Laufrate von über  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . Zur Identifizierung der Endotypen der intraoperativen Hypotonie erfolgte eine hierarchische Clusteranalyse (Ward-Methode) unter Verwendung von Schlagvolumenindex, Herzfrequenz, Herzindex, systemisch vaskulären Widerstandsindex und Pulsdruckvariation.

**Ergebnisse:** Insgesamt traten 615 Episoden intraoperativer Hypotonie bei 82 Patienten auf. Die hierarchische Clusteranalyse ergab 6 verschiedene Endotypen der intraoperativen Hypotonie. Basierend auf ihren klinischen Merkmalen wurden die Endotypen als (1) Myokardiale Depression, (2) Bradykardie, (3) Vasodilatation mit Zunahme des CI, (4) Vasodilatation ohne Zunahme des CI, (5) Hypovolämie und (6) Mischtyp bezeichnet.

**Fazit:** Mithilfe der hierarchischen Clusteranalyse wurden 6 Endotypen der intraoperativen Hypotonie identifiziert. Die Berücksichtigung dieser Endotypen der intraoperativen Hypotonie könnte eine kausale Behandlung der intraoperativen Hypotonie ermöglichen.

## 7. Abstract

**Background:** Intraoperative hypotension is associated with myocardial injury, acute kidney injury, and death. In routine practice, specific causes of intraoperative hypotension are often unclear. The aim of this study was to use machine learning – specifically, hierarchical clustering – to identify underlying haemodynamic alterations of intraoperative hypotension in patients having major abdominal surgery. Specifically, we tested the hypothesis that there are distinct endotypes of intraoperative hypotension.

**Methods:** This study is a secondary analysis of intraoperative haemodynamic measurements from a prospective observational study in 100 patients who had major abdominal surgery under general anaesthesia. Intraoperative hypotension was defined as any mean arterial pressure <65 mmHg or a mean arterial pressure between 66 and 75 mmHg requiring a norepinephrine infusion rate exceeding  $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . To identify endotypes of intraoperative hypotension, we applied a hierarchical clustering method – specifically Ward’s method – on stroke volume index, heart rate, cardiac index, systemic vascular resistance index and pulse pressure variation measurements.

**Results:** A total of 615 episodes of intraoperative hypotension occurred in 82 patients. Hierarchical clustering revealed 6 distinct endotypes of intraoperative hypotension. Based on their clinical characteristics, the endotypes were labelled as (1) myocardial depression, (2) bradycardia, (3) vasodilation with cardiac index increase, (4) vasodilation without cardiac index increase, (5) hypovolaemia, and (6) mixed type.

**Conclusion:** Hierarchical clustering identified 6 endotypes of intraoperative hypotension. Considering these endotypes of intraoperative hypotension may enable causal treatment of intraoperative hypotension.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensinkonversionsenzym (engl. angiotensin converting enzyme)
ASA	American Society of Anesthesiologists
A <sub>sys</sub>	Integral des systolischen Anteils der arteriellen Druckkurve
AT2	Angiotensin-II
BMI	Body Mass Index
CI	Herzindex (engl. cardiac index)
DAP	Diastolischer arterieller Druck
engl.	englisch
HF	Herzfrequenz
HPI	Hypotension-Prediction-Index
HZV	Herzzeitvolumen
IOH	Intraoperative Hypotonie
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PPV	Pulsdruckvariation (engl. pulse pressure variation)
RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)
SAP	Systolischer arterieller Druck
SV	Schlagvolumen (engl. stroke volume)
SVI	Schlagvolumenindex (engl. stroke volume index)
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand (engl. systemic vascular resistance)
SVRI	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex (engl. systemic vascular resistance index)
Z	Impedanz

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Determinanten des arteriellen Blutdrucks. ....	7
Abbildung 2: Silhouetten-Diagramm (Ward-Methode) .....	26
Abbildung 3: Cluster-Dendrogramm (Ward-Methode) .....	27
Abbildung 4: Boxplot-Diagramme nach Endotyp (Ward-Methode) .....	31
Abbildung 5: Boxplot-Diagramme nach hämodynamischen Variablen (Ward-Methode).....	32
Abbildung 6: Boxplot-Diagramme nach Endotyp (k-Means) .....	34
Abbildung 7: Boxplot-Diagramme nach hämodynamischen Variablen (k-Means).35	

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mit dem MostCareUp® im Rahmen der Promotionsarbeit gemessene Variablen.....	13
Tabelle 2: Patientencharakteristika .....	24
Tabelle 3: Anästhesie-bezogene Charakteristika .....	25
Tabelle 4: Endotypen der intraoperativen Hypotonie (Ward-Methode). ....	28
Tabelle 5: Endotypen der intraoperativen Hypotonie (k-Means). ....	33

## 11. Literaturverzeichnis

- ACKLAND, G. L., BRUDNEY, C. S., CECCONI, M., INCE, C., IRWIN, M. G., LACEY, J., PINSKY, M. R., GROCCOTT, M. P., MYTHEN, M. G., EDWARDS, M. R. & MILLER, T. E. 2019. Perioperative Quality Initiative consensus statement on the physiology of arterial blood pressure control in perioperative medicine. *Br J Anaesth*, 122, 542-551.
- AKHTAR, S. 2018. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31, 11-18.
- ANDEL, H. & WERBA, A. 2008. Atmen – Atemhilfen. In: OCZENSKI, W. (ed.) *Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 8., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- BANGALORE, S., WETTERSLEV, J., PRANESH, S., SAWHNEY, S., GLUUD, C. & MESSERLI, F. H. 2008. Perioperative  $\beta$  blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *The Lancet*, 372, 1962-1976.
- BARILE, L., LANDONI, G., PIERI, M., RUGGERI, L., MAJ, G., NIGRO NETO, C., PASIN, L., CABRINI, L. & ZANGRILLO, A. 2013. Cardiac Index Assessment by the Pressure Recording Analytic Method in Critically Ill Unstable Patients After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27, 1108-1113.
- BAYER, A. & HORNUß, C. 2019. Hypnotika in der Anästhesiologie: Barbiturate, Propofol, Etomidat. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BENES, J., GIGLIO, M., BRIENZA, N. & MICHARD, F. 2014. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 18, 584.
- BIJKER, J. B., VAN KLEI, W. A., KAPPEN, T. H., VAN WOLFSWINKEL, L., MOONS, K. G. & KALKMAN, C. J. 2007. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*, 107, 213-20.
- CECCONI, M., CORREDOR, C., ARULKUMARAN, N., ABUELLA, G., BALL, J., GROUNDS, R. M., HAMILTON, M. & RHODES, A. 2013. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*, 17, 209.
- CHEUNG, C. C., MARTYN, A., CAMPBELL, N., FROST, S., GILBERT, K., MICHOTA, F., SEAL, D., GHALI, W. & KHAN, N. A. 2015. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am J Med*, 128, 532-8.
- CHOI, R. Y., COYNER, A. S., KALPATHY-CRAMER, J., CHIANG, M. F. & CAMPBELL, J. P. 2020. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*, 9, 14.

- CHONG, M. A., WANG, Y., BERBENETZ, N. M. & MCCONACHIE, I. 2018. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 35.
- CONRAD, C. & ELTZSCHIG, H. K. 2020. Disease Mechanisms of Perioperative Organ Injury. *Anesth Analg*, 131, 1730-1750.
- CRAß, D., GERHEUSER, F. & SCHWEMMER, U. 2019. Rückenmarknahe Regionalanästhesie: Anatomie, Physiologie, Kontraindikationen, Komplikationen, Antikoagulation. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- DAVIES, S. J., VISTISEN, S. T., JIAN, Z., HATIB, F. & SCHEEREN, T. W. L. 2020. Ability of an Arterial Waveform Analysis-Derived Hypotension Prediction Index to Predict Future Hypotensive Events in Surgical Patients. *Anesth Analg*, 130, 352-359.
- DENG, Q. W., TAN, W. C., ZHAO, B. C., WEN, S. H., SHEN, J. T. & XU, M. 2018. Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care*, 22, 298.
- DEO, R. C. 2015. Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132, 1920-30.
- DESOUZA, G., LEWIS, M. C. & TERRIET, M. F. 1997. Severe bradycardia after remifentanyl. *Anesthesiology*, 87, 1019-20.
- DEVEREAUX, P. J., SESSLER, D. I., LESLIE, K., KURZ, A., MRKOBRAHA, M., ALONSO-COELLO, P., VILLAR, J. C., SIGAMANI, A., BICCARD, B. M., MEYHOFF, C. S., PARLOW, J. L., GUYATT, G., ROBINSON, A., GARG, A. X., RODSETH, R. N., BOTTO, F., LURATI BUSE, G., XAVIER, D., CHAN, M. T., TIBONI, M., COOK, D., KUMAR, P. A., FORGET, P., MALAGA, G., FLEISCHMANN, E., AMIR, M., EIKELBOOM, J., MIZERA, R., TORRES, D., WANG, C. Y., VANHELDER, T., PANIAGUA, P., BERWANGER, O., SRINATHAN, S., GRAHAM, M., PASIN, L., LE MANACH, Y., GAO, P., POGUE, J., WHITLOCK, R., LAMY, A., KEARON, C., CHOW, C., PETTIT, S., CHROLAVICIUS, S. & YUSUF, S. 2014. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 370, 1504-13.
- DEVEREAUX, P. J., YANG, H., YUSUF, S., GUYATT, G., LESLIE, K., VILLAR, J. C., XAVIER, D., CHROLAVICIUS, S., GREENSPAN, L., POGUE, J., PAIS, P., LIU, L., XU, S., MÁLAGA, G., AVEZUM, A., CHAN, M., MONTORI, V. M., JACKA, M. & CHOI, P. 2008. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371, 1839-47.
- DOYLE, D. J. & MARK, P. W. 1990. Reflex bradycardia during surgery. *Can J Anaesth*, 37, 219-22.

- EHMKE, H. 2019a. Arterieller Blutdruck. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- EHMKE, H. 2019b. Strömungswiderstand. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- ESPER, S. A. & PINSKY, M. R. 2014. Arterial waveform analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 28, 363-80.
- FRANCHI, F., SILVESTRI, R., CUBATTOLI, L., TACCONE, F. S., DONADELLO, K., ROMANO, S. M., GIOMARELLI, P., MCBRIDE, W. T. & SCOLLETTA, S. 2011. Comparison between an uncalibrated pulse contour method and thermodilution technique for cardiac output estimation in septic patients. *Br J Anaesth*, 107, 202-8.
- FUTIER, E., LEFRANT, J. Y., GUINOT, P. G., GODET, T., LORNE, E., CUVILLON, P., BERTRAN, S., LEONE, M., PASTENE, B., PIRIOU, V., MOLLIEUX, S., ALBANESE, J., JULIA, J. M., TAVERNIER, B., IMHOFF, E., BAZIN, J. E., CONSTANTIN, J. M., PEREIRA, B. & JABER, S. 2017. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 318, 1346-1357.
- GELBARD, R., GOLDMAN, O. & SPIEGLER, I. 2007. Investigating diversity of clustering methods: An empirical comparison. *Data & Knowledge Engineering*, 63, 155-166.
- GIGLIO, M., BIANCOFIORE, G., CORRIERO, A., ROMAGNOLI, S., TRITAPEPE, L., BRIENZA, N. & PUNTILLO, F. 2021. Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 1, 26.
- GIGLIO, M., DALFINO, L., PUNTILLO, F. & BRIENZA, N. 2019. Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care*, 23, 232.
- GIOMARELLI, P., BIAGIOLI, B. & SCOLLETTA, S. 2004. Cardiac output monitoring by pressure recording analytical method in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26, 515-20.
- GÖDECKE, A., SCHRADER, J. & KELM, M. 2019a. Herzsympathikus. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- GÖDECKE, A., SCHRADER, J. & KELM, M. 2019b. Regulation der Pumpleistung des Herzens. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.

- GREER, J. R. 2015. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis. *BJA Education*, 15, 316-321.
- GREGORY, A., STAPELFELDT, W. H., KHANNA, A. K., SMISCHNEY, N. J., BOERO, I. J., CHEN, Q., STEVENS, M. & SHAW, A. D. 2021. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 132, 1654-1665.
- GREIWE, G., LUEHSEN, K., HAPFELMEIER, A., ROGGE, D., KUBIK, M., SCHULTE-UENTROP, L. & SAUGEL, B. 2020. Cardiac output estimation by pulse wave analysis using the pressure recording analytical method and intermittent pulmonary artery thermodilution: A method comparison study after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 37, 920-925.
- HAMEEDULLAH, H. & KHAN, F. A. 1997. Incidence of intra-operative bradycardia. Comparison of atracurium and vecuronium in gynaecological surgery. *Anaesthesia*, 52, 1221-4.
- HAMILTON, M. A., CECCONI, M. & RHODES, A. 2011. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*, 112, 1392-402.
- HARTIGAN, J. A. & WONG, M. A. 1979. Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 28, 100-108.
- HATIB, F., JIAN, Z., BUDDI, S., LEE, C., SETTELS, J., SIBERT, K., RINEHART, J. & CANNESON, M. 2018. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*, 129, 663-674.
- HIRANO, S., SUN, X. & TSUMOTO, S. 2004. Comparison of clustering methods for clinical databases. *Inf. Sci.*, 159, 155–165.
- HOPPE, P., BURFEINDT, C., REESE, P. C., BRIESENICK, L., FLICK, M., KOUZ, K., PINNSCHMIDT, H., HAPFELMEIER, A., SESSLER, D. I. & SAUGEL, B. 2022. Chronic arterial hypertension and nocturnal non-dipping predict postinduction and intraoperative hypotension: A secondary analysis of a prospective study. *J Clin Anesth*, 79, 110715.
- IRLBECK, M., IRLBECK, M. & ZWIßLER, B. 2019. Herz-Kreislauf-wirksame Medikamente in der Anästhesiologie. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- JACOB, M., CHAPPELL, D. & REHM, M. 2019. Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- JENTZER, J. C., COONS, J. C., LINK, C. B. & SCHMIDHOFER, M. 2015. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 20, 249-60.
- JESSEN, M. K., VALLENTIN, M. F., HOLMBERG, M. J., BOLTHER, M., HANSEN, F. B., HOLST, J. M., MAGNUSSEN, A., HANSEN, N. S., JOHANNSEN, C. M., ENEVOLDSEN, J., JENSEN, T. H., ROESSLER, L. L., LIND, P. C., KLITHOLM, M. P., EGGERTSEN, M. A., CAAP, P., BOYE, C., DABROWSKI, K. M., VORMFENNE, L., HØYBYE, M., HENRIKSEN, J., KARLSSON, C. M., BALLEBY, I. R., RASMUSSEN, M. S., PÆLESTIK, K., GRANFELDT, A. & ANDERSEN, L. W. 2022. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 128, 416-433.
- JO, Y. Y., JUNG, W. S., KIM, H. S., CHANG, Y. J. & KWAK, H. J. 2014. Prediction of hypotension in the beach chair position during shoulder arthroscopy using pre-operative hemodynamic variables. *J Clin Monit Comput*, 28, 173-8.
- JONES, E., RANDALL, E. B., HUMMEL, S. L., CAMERON, D. M., BEARD, D. A. & CARLSON, B. E. 2021. Phenotyping heart failure using model-based analysis and physiology-informed machine learning. *J Physiol*, 599, 4991-5013.
- KASABA, T., KONDOU, O., YOSHIMURA, Y., WATANABE, Y. & TAKASAKI, M. 1998. Haemodynamic effects of induction of general anaesthesia with propofol during epidural anaesthesia. *Can J Anaesth*, 45, 1061-5.
- KAUFMANN, T., CLEMENT, R. P., SCHEEREN, T. W. L., SAUGEL, B., KEUS, F. & VAN DER HORST, I. C. C. 2018. Perioperative goal-directed therapy: A systematic review without meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 62, 1340-1355.
- KAUFMANN, T., SAUGEL, B. & SCHEEREN, T. W. L. 2019. Perioperative goal-directed therapy - What is the evidence? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 33, 179-187.
- KOUZ, K., BERGHOLZ, A., TIMMERMANN, L. M., BROCKMANN, L., FLICK, M., HOPPE, P., BRIESENICK, L., SCHULTE-UENTROP, L., KRAUSE, L., MAHESHWARI, K., SESSLER, D. I. & SAUGEL, B. 2022a. The Relation Between Mean Arterial Pressure and Cardiac Index in Major Abdominal Surgery Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Anesth Analg*, 134, 322-329.
- KOUZ, K., BROCKMANN, L., TIMMERMANN, L. M., BERGHOLZ, A., FLICK, M., MAHESHWARI, K., SESSLER, D. I., KRAUSE, L. & SAUGEL, B. 2022b. Endotypes of intraoperative hypotension during major abdominal surgery: a retrospective machine learning analysis of an observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*.
- KOUZ, K., SCHEEREN, T. W. L., DE BACKER, D. & SAUGEL, B. 2021. Pulse Wave Analysis to Estimate Cardiac Output. *Anesthesiology*, 134, 119-126.

- KRAFT, T. & BRENNER, B. 2019. Herzmuskulatur. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- LAKHANI, P. & SUNDARAM, B. 2017. Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. *Radiology*, 284, 574-582.
- LANDESBURG, G. 2003. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17, 90-100.
- LEE, J. E., GEORGE, R. B. & HABIB, A. S. 2017. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31, 57-68.
- MARIK, P. E. & CAVALLAZZI, R. 2013. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*, 41, 1774-81.
- MASCHA, E. J., YANG, D., WEISS, S. & SESSLER, D. I. 2015. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123, 79-91.
- MAYER, J. & SUTTNER, S. 2009. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol*, 22, 804-8.
- MEIDERT, A. 2020. „Under pressure“ – Hypotonie vermeiden. *Der Anaesthesist*, 69, 609-610.
- MEIDERT, A. S., BRIEGEL, J. & SAUGEL, B. 2019. [Principles and pitfalls of arterial blood pressure measurement]. *Anaesthesist*, 68, 637-650.
- MEIDERT, A. S. & SAUGEL, B. 2017. Techniques for Non-Invasive Monitoring of Arterial Blood Pressure. *Front Med (Lausanne)*, 4, 231.
- MENG, L. 2021. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth*, 127, 845-861.
- MESSMER, A. S., ZINGG, C., MÜLLER, M., GERBER, J. L., SCHEFOLD, J. C. & PFORTMUELLER, C. A. 2020. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*, 48, 1862-1870.
- MICHARD, F., BOUSSAT, S., CHEMLA, D., ANGUEL, N., MERCAT, A., LECARPENTIER, Y., RICHARD, C., PINSKY, M. R. & TEBOUL, J. L. 2000. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 134-8.
- MOLNAR, Z., BENES, J. & SAUGEL, B. 2020. Intraoperative hypotension is just the tip of the iceberg: a call for multimodal, individualised, contextualised

management of intraoperative cardiovascular dynamics. *Br J Anaesth*, 125, 419-423.

- MONK, T. G., BRONSERT, M. R., HENDERSON, W. G., MANGIONE, M. P., SUM-PING, S. T., BENTT, D. R., NGUYEN, J. D., RICHMAN, J. S., MEGUID, R. A. & HAMMERMEISTER, K. E. 2015. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123, 307-19.
- OSMAN, D., RIDEL, C., RAY, P., MONNET, X., ANGUEL, N., RICHARD, C. & TEOUL, J. L. 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*, 35, 64-8.
- PAGEL, P. S. & WARLTIER, D. C. 1993. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 78, 100-8.
- PARK, W. K., PANCRIZIO, J. J., SUH, C. K. & LYNCH, C., 3RD 1996. Myocardial depressant effects of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. *Anesthesiology*, 84, 1166-76.
- PEARSE, R., DAWSON, D., FAWCETT, J., RHODES, A., GROUNDS, R. M. & BENNETT, E. D. 2005. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*, 9, R687-93.
- PETZOLDT, M., RIEDEL, C., BRAEUNIG, J., HAAS, S., GOEPFERT, M. S., TREEDE, H., BALDUS, S., GOETZ, A. E. & REUTER, D. A. 2013. Stroke volume determination using transcadiopulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease. *Intensive Care Med*, 39, 601-11.
- REICH, D. L., HOSSAIN, S., KROL, M., BAEZ, B., PATEL, P., BERNSTEIN, A. & BODIAN, C. A. 2005. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*, 101, 622-628.
- REUTER, D. A., GOETZ, A. E. & PETER, K. 2003. [Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]. *Anaesthetist*, 52, 1005-7, 1010-3.
- ROKYTA, R., JR., TESAŘOVÁ, J., PECHMAN, V., GAJDOS, P. & KROUŽECKÝ, A. 2010. The effects of short-term norepinephrine up-titration on hemodynamics in cardiogenic shock. *Physiol Res*, 59, 373-378.
- ROMAGNOLI, S., BEVILACQUA, S., LAZZERI, C., CIAPPI, F., DINI, D., PRATESI, C., GENSINI, G. F. & ROMANO, S. M. 2009a. Most Care<sup>®</sup>: a minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the Pressure Recording Analytical Method (PRAM). *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 1, 20-7.

- ROMAGNOLI, S., FRANCHI, F., RICCI, Z., SCOLLETTA, S. & PAYEN, D. 2017. The Pressure Recording Analytical Method (PRAM): Technical Concepts and Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 31, 1460-1470.
- ROMAGNOLI, S., ROMANO, S. M., BEVILACQUA, S., CIAPPI, F., LAZZERI, C., PERIS, A., DINI, D. & GELSOMINO, S. 2009b. Cardiac output by arterial pulse contour: reliability under hemodynamic derangements. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 8, 642-6.
- ROSHANOV, P. S., ROCHWERG, B., PATEL, A., SALEHIAN, O., DUCEPPE, E., BELLEY-CÔTÉ, E. P., GUYATT, G. H., SESSLER, D. I., LE MANACH, Y., BORGES, F. K., TANDON, V., WORSTER, A., THOMPSON, A., KOSHY, M., DEVEREAUX, B., SPENCER, F. A., SANDERS, R. D., SLOAN, E. N., MORLEY, E. E., PAUL, J., RAYMER, K. E., PUNTHAKEE, Z. & DEVEREAUX, P. J. 2017. 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 evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology*, 126, 16-27.
- ROSSAINT, J., MARGRAF, A. & ZARBOCK, A. 2019. [Perioperative inflammation]. *Anaesthetist*, 68, 421-427.
- ROUSSEUW, P. J. 1987. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 20, 53-65.
- RUFFOLO, R. R., JR. 1987. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci*, 294, 244-8.
- RUSSELL, J. A., GORDON, A. C., WILLIAMS, M. D., BOYD, J. H., WALLEY, K. R. & KISSOON, N. 2021. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*, 42, 59-77.
- RUSSELL, J. A., RUSH, B. & BOYD, J. 2018. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*, 34, 43-61.
- SALMASI, V., MAHESHWARI, K., YANG, D., MASCHA, E. J., SINGH, A., SESSLER, D. I. & KURZ, A. 2017. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*, 126, 47-65.
- SALZWEDEL, C., PUIG, J., CARSTENS, A., BEIN, B., MOLNAR, Z., KISS, K., HUSSAIN, A., BELDA, J., KIROV, M. Y., SAKKA, S. G. & REUTER, D. A. 2013. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care*, 17, R191.
- SAUGEL, B., BEBERT, E. J., BRIESENICK, L., HOPPE, P., GREIWE, G., YANG, D., MA, C., MASCHA, E. J., SESSLER, D. I. & ROGGE, D. E. 2022.

Mechanisms contributing to hypotension after anesthetic induction with sufentanil, propofol, and rocuronium: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*, 36, 341-347.

- SAUGEL, B., DUECK, R. & WAGNER, J. Y. 2014. Measurement of blood pressure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 28, 309-22.
- SAUGEL, B., KOUZ, K., SCHEEREN, T. W. L., GREIWE, G., HOPPE, P., ROMAGNOLI, S. & DE BACKER, D. 2021. Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. *Br J Anaesth*, 126, 67-76.
- SAUGEL, B., REESE, P. C., SESSLER, D. I., BURFEINDT, C., NICKLAS, J. Y., PINNSCHMIDT, H. O., REUTER, D. A. & SÜDFELD, S. 2019. Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Anesthesiology*, 131, 74-83.
- SAUGEL, B. & REUTER, D. A. 2018. Perioperative Goal-Directed Therapy Using Invasive Uncalibrated Pulse Contour Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 5, 12.
- SAUGEL, B. & SESSLER, D. I. 2021. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology*, 134, 250-261.
- SAUGEL, B. & VINCENT, J. L. 2018. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care*, 24, 165-172.
- SCOLLETTA, S., FRANCHI, F., ROMAGNOLI, S., CARLÀ, R., DONATI, A., FABBRI, L. P., FORFORI, F., ALONSO-IÑIGO, J. M., LAVIOLA, S., MANGANI, V., MAJ, G., MARTINELLI, G., MIRABELLA, L., MORELLI, A., PERSONA, P. & PAYEN, D. 2016. Comparison Between Doppler-Echocardiography and Uncalibrated Pulse Contour Method for Cardiac Output Measurement: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*, 44, 1370-9.
- SESSLER, D. I., BLOOMSTONE, J. A., ARONSON, S., BERRY, C., GAN, T. J., KELLUM, J. A., PLUMB, J., MYTHEN, M. G., GROCCOTT, M. P. W., EDWARDS, M. R., MILLER, T. E., MILLER, T. E., MYTHEN, M. G., GROCCOTT, M. P. & EDWARDS, M. R. 2019. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*, 122, 563-574.
- SINGH, A. & ANTOGNINI, J. F. 2011. Perioperative hypotension and myocardial ischemia: diagnostic and therapeutic approaches. *Ann Card Anaesth*, 14, 127-32.
- STOWE, D. F., BOSNJAK, Z. J. & KAMPINE, J. P. 1992. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg*, 74, 547-58.

- SUN, Y., CHAI, F., PAN, C., ROMEISER, J. L. & GAN, T. J. 2017. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 21, 141.
- TAFFÉ, P., SICARD, N., PITTET, V., PICHARD, S. & BURNAND, B. 2009. The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53, 995-1005.
- TEBOUL, J. L., MONNET, X., CHEMLA, D. & MICHARD, F. 2019. Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 199, 22-31.
- VOKUHL, C., BRIESENICK, L. & SAUGEL, B. 2022. [Intraoperative Hemodynamic Monitoring and Management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 57, 104-114.
- VOS, J. J. & SCHEEREN, T. W. L. 2019. Intraoperative hypotension and its prediction. *Indian J Anaesth*, 63, 877-885.
- WALSH, M., DEVEREAUX, P. J., GARG, A. X., KURZ, A., TURAN, A., RODSETH, R. N., CYWINSKI, J., THABANE, L. & SESSLER, D. I. 2013. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 119, 507-15.
- WANNER, P. M., WULFF, D. U., DJURDJEVIC, M., KORTE, W., SCHNIDER, T. W. & FILIPOVIC, M. 2021. Targeting Higher Intraoperative Blood Pressures Does Not Reduce Adverse Cardiovascular Events Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 78, 1753-1764.
- WARD, J. H. 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 236-244.
- WEINBERG, L., LI, S. Y., LOUIS, M., KARP, J., POZI, N., CARP, B. S., MILES, L. F., TULLY, P., HAHN, R., KARALAPILLAI, D. & LEE, D. K. 2022. Reported definitions of intraoperative hypotension in adults undergoing non-cardiac surgery under general anaesthesia: a review. *BMC Anesthesiol*, 22, 69.
- WENTURA, D. & POSPESCHILL, M. 2015. Clusteranalyse. In: WENTURA, D. & POSPESCHILL, M. (eds.) *Multivariate Datenanalyse: Eine kompakte Einführung*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- WICKHAM, A., HIGHTON, D. & MARTIN, D. 2016. Care of elderly patients: a prospective audit of the prevalence of hypotension and the use of BIS intraoperatively in 25 hospitals in London. *Perioper Med (Lond)*, 5, 12.
- WIJNBERGE, M., SCHENK, J., BULLE, E., VLAAR, A. P., MAHESHWARI, K., HOLLMANN, M. W., BINNEKADE, J. M., GEERTS, B. F. & VEELO, D. P. 2021. Association of intraoperative hypotension with postoperative morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*, 5.

- YANG, X. & DU, B. 2014. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 18, 650.
- ZANGRILLO, A., MAJ, G., MONACO, F., SCANDROGLIO, A. M., NUZZI, M., PLUMARI, V., VIRZO, I., BIGNAMI, E., CASIRAGHI, G. & LANDONI, G. 2010. Cardiac Index Validation Using the Pressure Recording Analytic Method in Unstable Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 24, 265-269.
- ZHANG, J., GAJJALA, S., AGRAWAL, P., TISON, G. H., HALLOCK, L. A., BEUSSINK-NELSON, L., LASSEN, M. H., FAN, E., ARAS, M. A., JORDAN, C., FLEISCHMANN, K. E., MELISKO, M., QASIM, A., SHAH, S. J., BAJCSY, R. & DEO, R. C. 2018. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation*, 138, 1623-1635.

## **12. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen Menschen zu bedanken, die die praktische Durchführung der Studie und diese Arbeit ermöglicht haben. Insbesondere danke ich herzlich allen Patient:innen, die sich trotz ihres bevorstehenden Eingriffs zur Studienteilnahme bereit erklärt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bernd Saugel für die Bereitstellung eines interessanten Themas und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Karim Kouz für die engagierte Unterstützung, viel Geduld und wertvolle Hilfestellung, ohne die diese Arbeit nie fertiggestellt worden wäre.

Danke auch an Lennart Brockmann für die Unterstützung bei der gemeinsamen Datenerhebung.

Und zu guter Letzt noch ein Dankeschön an meine Eltern, die mich während des gesamten Studiums begleitet und unterstützt haben.

### **13. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

#### **14. Eidesstattliche Erklärung**

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

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

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

Hamburg, den 02.01.2024



.....  
Lea Malin Timmermann