

**Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. B. W. Böttiger

**Neue spiroergometrische Messfaktoren und ihre
Bedeutung für das perioperative Risiko bei großen
abdominellen Operationen
– eine retrospektive Kohortenstudie**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jan David Michael Miestereck
aus Bonn

promoviert am 27. November 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Jahr der Erstellung: 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Schier

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. D. Stippel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Messergebnisse wurden vom Department of Anaesthesia, Perioperative and Pain Medicine am Peter MacCallum Cancer Centre in Melbourne (Australien) unter Leitung von Herrn Professor Bernhard Riedel und mit Zustimmung der hiesigen Ethikkommission (IRB#: 16/19) ohne meine Mitarbeit erhoben und im Sinne einer internationalen Kooperation zur Verfügung gestellt. Die Post-hoc-Datenanalyse erfolgte unter meiner Mitarbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität Köln und nach Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln (Ansprechpartnerin Fr. Anna Hagemeyer, M.Sc.). Die statistischen Methoden sind in der Arbeit deziert beschrieben und wurden von mir mit Unterstützung von Frau Anna Hagemeyer und Herrn Dr. Jonas Alfitian (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Uniklinik Köln) angewandt. Die Software R-Sprachversion 4.0.2 (R Core Team 2020) wurde von uns zur Durchführung der statistischen Analysen genutzt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.08.2023

Unterschrift:



Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Robert Schier. Neben der intensiven Betreuung half er mir auch menschlich über die schwierigen Phasen der Dissertationserstellung hinweg. Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln, die mir mit den angebotenen Kursen den Einstieg in statistisches Denken und Arbeiten eröffnet haben.

Ebenso gebührt meiner Frau Carolin und meinen beiden Kindern Dank, die mich in dieser Zeit sehr unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Präoperative Risikoabschätzung	9
2.1.1 ASA-Klassifikation	9
2.1.2 Revised Cardiac Risk Index	10
2.1.3 American Heart Association (AHA) Risk-Score	10
2.1.4 Charlson Comorbidity Index	10
2.1.5 Clavien-Dindo-Klassifikation	11
2.1.6 Comprehensive Complication Index (CCI)	12
2.1.7 Spiroergometrie	12
2.2. Aufbau der Spiroergometrie	13
2.3. Praktische Durchführung der Spiroergometrie	13
2.4. Indikation und Kontraindikationen des CPET	14
2.5. Ablauf und Messparameter des CPET	16
2.5.1. Phasen	17
2.5.1.1. Ruhebedingungen (3 Minuten):	17
2.5.1.2. Treten ohne Belastung (3 Minuten):	17
2.5.1.3. Steigerung der Belastung (8–12 Minuten):	17
2.5.1.4. “Cool down” / Erholung (ca. 5 Minuten):	18
2.6. Fragestellung / Hypothese / Ziel:	20
2.6.1. Primärer Endpunkt:	20
2.6.2. Sekundärer Endpunkt	20
2.6.3. Ziel der Untersuchung	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1. Studienpopulation und Datenquellen	21
3.2. Kardiopulmonaler Belastungstest (CPET)	21
3.3. Verarbeitung von Messdaten	22

3.4	Bewertung der postoperativen Ergebnisse	24
3.5	Statistik	24
4.	ERGEBNISSE	25
4.1	Veränderung der Herzfrequenz und PETCO ₂ unter Belastung	25
4.2	Gesamtüberlebensrate	26
4.3	Postoperative Komplikationen	28
5.	DISKUSSION	31
5.1	HR und postoperative Komplikationen:	31
5.2	P _{ET} CO ₂ und postoperative Komplikationen	32
5.3	HR und P _{ET} CO ₂ sind mit dem postoperativen Gesamtüberleben assoziiert	32
5.4	DLCO ist ebenfalls mit dem Gesamtüberleben assoziiert	33
6.	LITERATURVERZEICHNIS	35
7.	ANHANG	40
7.1	Abbildungsverzeichnis	40
7.2	Tabellenverzeichnis	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Δ	Delta – Differenz
A.	Arteria
AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-differenz
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ASA	American Society of Anesthesiologists
AT	Anaerobe Schwelle
AUC	Area under the curve
AV	Atrioventrikulär
BGA	Blutgasanalyse
BP	Blood pressure
BR	Breathing reserve
bzw.	Beziehungsweise
CCI	Comprehensive Complication Index
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
DLCO	Diffusion capacity of the lung
EKG	Elektrokardiogramm
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
ggf.	Gegebenenfalls
HDL	High-Density-Lipoprotein
HIPEC	Zellreduktionsoperation mit hyperthermischer intraperitonealer Chemotherapie
HRR	Herzfrequenzreserve
IMSIE	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie
IQR	Interquartilsabstand
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit

mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min	Minute
mm HG	Millimeter Quecksilbersäule
MVV	Maximum voluntary ventilation
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
O ₂	Sauerstoff
PETCO ₂	Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
PETO ₂	Endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck
POETTS	Perioperative Exercise Testing and Training Society
RER	Respiratory exchange ratio
RR	Respiratory rate
SD	Standardabweichung
Sog.	Sogenannte/Sogenannter
SpO ₂	Periphere Sauerstoffsättigung
TVT	Tiefe Venenthrombose
U/min	Umdrehungen pro Minute
v. a.	vor allem
VC	Vitalkapazität
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VCO ₂ /VO ₂	Respiratorischer Quotient
VE	Ventilation
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ peak	Maximale Sauerstoffaufnahme
VQ	Ventilations-/ Perfusionsverhältnis
VT	Tidalvolumen
W	Watt
WR	Work rate
Peak WR	Maximale körperliche Leistung
z. B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt, dass das PETCO₂ unter Belastung und die DLCO eine prädiktive Aussagekraft für das Gesamtüberleben nach größeren Darmkrebsoperationen haben. Diese beiden Parameter können einen Mehrwert für die bestehende präoperative Risikoeinschätzung gegenüber einer klassischen Spiroergometrie leisten, da sie unabhängig von einem aufwendigen Spiroergometrie-Labor und deutlich kosteneffizienter durchführbar sind. Die Entwicklung solcher Marker ist erforderlich, um eine klinische Verfügbarkeit durch Point-of-Care-Methoden zur präoperativen Risikoabschätzung zu erzielen, welche somit zur Verbesserung des postoperativen Ergebnisses beitragen und das aktuell hohe Sterberisiko innerhalb von 30 Tagen nach großen abdominellen Operation reduzieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Veränderungen von PETCO₂ in der frühen Phase der Belastung und DLCO in Ruhe Unterschiede für das Gesamtüberleben zeigen und in der konventionellen CPET-Analyse möglicherweise übersehen werden. Diese leicht verfügbaren zwei Parameter sind valide Marker zur präoperativen Risikoabschätzung und leisten somit einen wichtigen Beitrag für die perioperative Versorgung von Patienten, welche sich einer großen abdominellen Operation unterziehen müssen.

2. Einleitung

Von entscheidender Bedeutung für Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, ist das individuelle perioperative Risiko. Dies ist vom jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten und dem generellen Risiko des operativen Eingriffs abhängig. Dabei zählt zum perioperativen Risiko nicht nur das generelle Überleben einer Operation, sondern auch die Inzidenz von perioperativen Komplikationen, die Lebensqualität der Patienten nach der Operation und die Wiederkehr in das ursprüngliche Leben bzw. in den Beruf des Patienten (sog. „return to work“). Eine Studie des „American College of Surgeons“ bzw. der „National Surgical Quality Improvement Program / NSQIP“ Datenbank zeigt, dass 19 % der Patienten aufgrund von Komplikationen oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes nicht innerhalb von 30 Tagen nach Hause entlassen werden konnten. Deswegen ist dieser Zeitraum zur Beurteilung des Erfolges einer operativen Behandlung auch besonders geeignet.¹

Im klinischen Alltag werden zur Einschätzung des perioperativen Risikos verschiedene etablierte Scores bzw. Klassifikationen genutzt, welche die Komorbiditäten bzw. den Gesundheitszustand der Patienten in Betracht ziehen. Neben der seit 1941 bestehenden American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikation², gibt es weitere Risiko-Scores, welche sich über die letzten Jahre hinweg etabliert haben. Neben dem Revised Cardiac Risk Index (Lee Index)³ sind hier im Wesentlichen drei weitere Risiko-Scores zu nennen: der American Heart Association (AHA) risk score⁴, der Charlson Comorbidity index⁵ und der Comprehensive Complication Index (CCI).⁶

2.1. Präoperative Risikoabschätzung

Wie oben genannt, werden in der klinischen Praxis einige Risiko-Scores angewendet, um präoperative Risikofaktoren vor größeren Eingriffen präziser zu evaluieren und das perioperative Risiko des einzelnen Patienten besser abschätzen zu können:

2.1.1 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation ist weltweit am weitesten verbreitet und wird regelmäßig in der klinischen Routine angewendet. Sie wird allerdings auch kontrovers diskutiert und ein negativer Aspekt der ASA-Klassifikation ist, dass sie stark vom anamnestischen Gesundheitszustand des Patienten abhängig ist und somit mitunter einem subjektiven Bias unterliegt. Neben der Selbsteinschätzung des Patienten, ist der wesentliche Beurteilungsfaktor zudem die subjektive Einschätzung des jeweiligen Anästhesisten, die bei verschiedenen Untersuchern eine Übereinstimmung von nur 30 % bis 80 % haben kann. In einer Arbeit aus dem Jahr 1978 wurden

z. B. zehn Testpatienten durch 235 Anästhesisten eingeschätzt, von denen vier Testpatienten inkonsistent beurteilt wurden.⁷

Ranta et al zeigten 1997 an zehn hypothetischen Patientenfällen, welche sie an 249 zufällig ausgewählte Mitglieder der finnischen Gesellschaft für Anästhesiologie versendeten, dass 50 % der beantworteten Einschätzungen signifikante Unterschiede zeigten.⁸ Einer von neun der Beantwortenden schätzte den Nutzen der ASA-Klassifikation als gering oder nicht vorhanden ein.⁹ Die Einteilung in sechs Risikogruppen ist hier besonders in den Gruppen ASA 2: Patienten mit leichten Vorerkrankungen sowie ASA 3: Patienten mit schweren Grunderkrankungen wenig aussagekräftig und bedarf einer weiteren Spezifizierung.

2.1.2 Revised Cardiac Risk Index

Der Revised Cardiac Risk Index³ umfasst fünf klinisch relevante Vorerkrankungen und zieht die Art des operativen Eingriffs in Betracht. Dazu zählen das Vorliegen von 1) Herzinsuffizienz, 2) koronarer Herzerkrankung, 3) zerebrovaskulären Erkrankungen, 4) insulinpflichtigem Diabetes Mellitus, 5) Niereninsuffizienz und 6) die Art des operativen Eingriffes (thorakal, intraperitoneal, suprainguinal vaskulär). Bei den genannten Risikofaktoren steigt das Risiko für Herztod, Myokardinfarkt und/oder Asystolie beim Vorliegen eines Risikofaktors um 0,9 %, bei zwei um 6,6 % und bei drei oder mehr um 11 %.

2.1.3 American Heart Association (AHA) Risk-Score

Die American Heart Association (AHA) veröffentlichte im Jahr 2013 eine Leitlinie zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos. Hier kann über wenige Parameter eine Vorhersage über das Risiko, in den kommenden zehn Jahren an einem Schlaganfall oder an einem Herz-Kreislaufproblem zu erkranken, getroffen werden. Die Angabe des Risikos erfolgt in Prozent. An Parametern werden Alter, Geschlecht, die Einteilung in Afroamerikaner oder andere, systolischer und diastolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin im Serum sowie kardiale Vormedikation, Nikotinabusus und Diabetes mellitus bewertet. Bei diesem Risiko-Score können aufgrund fehlender Daten keine Aussagen für Patienten unter 40 Jahren oder über 79 Jahren sowie für den Fall eines Gesamtcholesterinwertes von 320 mg/dl getroffen werden.

2.1.4 Charlson Comorbidity Index

Der ursprüngliche Charlson Comorbidity Index (CCI) umfasste 19 Kategorien von Erkrankungen, die aus Krankenakten erfasst wurden.^{5, 10} Diese Erkrankungen werden je nach Relevanz mit Punkten hinterlegt. Je nach Schwere der Vorerkrankung werden ein bis sechs Punkte vergeben. Der Index soll eine Aussage über die zu erwartende Ein-Jahres-Letalität des Patienten in Prozent geben. Die erwarteten Prozentsätze reichen von 12 % bei null Punkten bis 85 % bei mehr als fünf Punkten.

In der postoperativen Phase wird zudem das Komplikationsauftreten als Hilfsmittel zur präoperativen Vorhersagbarkeit von Komplikationen mit etablierten Klassifikationen bzw. Indizes bewertet. Im Folgenden sind zwei klinisch relevante Einteilungen aufgeführt:

2.1.5. Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Clavien-Dindo-Klassifikation¹¹ ist eine der weit verbreitetsten und etabliertesten Einteilungen zur Beurteilung der Schwere von postoperativen Komplikationen. Sie umfasst folgende Kriterien:

- Notwendigkeit einer Therapie
- Therapie invasiv oder nichtinvasiv
- Therapie mit oder ohne Vollnarkose
- Organversagen
- Überleben

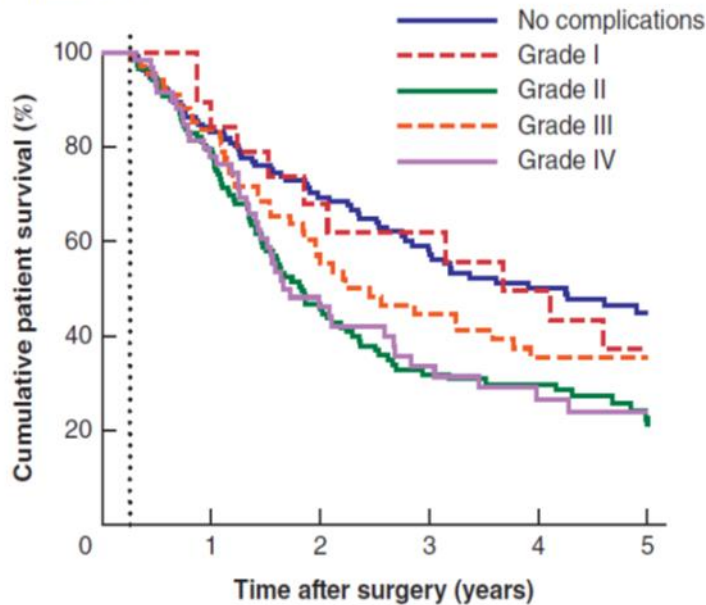
Tabelle 1: Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen

Grad I	Komplikation ohne Notwendigkeit von pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Maßnahmen. Ggf. lediglich Einsatz von Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyten und/oder Physiotherapie
Grad II	Notwendigkeit anderweitiger pharmakologischer Therapeutika und/oder parenterale Ernährung sowie Bluttransfusionen
Grad III	Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
Grad IIIa	Therapie der Komplikation ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Therapie der Komplikation mit Vollnarkose
Grad IV	Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs
Grad IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod

Interessanterweise kann die Clavien-Dindo-Klassifikation, basierend auf Daten einer Studie von Bundred et al.¹², auch zur Abschätzung des postoperativen Überlebens der Patienten in den Jahren nach der Operation herangezogen werden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Korrelation von Clavien-Dindo-Komplikationen mit Überleben (nach Bundred et. al¹²)

Overall survival



2.1.6. Comprehensive Complication Index (CCI)

Das Ziel des CCI⁶ ist es, einen umfassenden Komplikationsindex abzubilden, der alle Komplikationen mit ihrem jeweiligen Schweregrad integriert. Vorteil gegenüber anderen Indizes ist beim CCI, dass er Auskunft über die Schwere einer Komplikation gibt, eine Abstufung der Schweregrade der Komplikationen miteinbezieht und nicht nur das schwerwiegendste Ereignis festhält. Im CCI werden alle postoperativen Komplikationen erfasst und auf einer kontinuierlichen Skala von 0 (keine Komplikationen) bis 100 (Tod des Patienten) angegeben.

2.1.7. Spiroergometrie

Neben diesen anamnestisch zu erhebenden Risiko-Scores und Komplikations-Indizes nimmt auch die Bedeutung objektiver Messmethoden zur Abschätzung des perioperativen Risikos in den letzten Jahren zu. Ein zentraler Baustein zur präoperativen Risikoeinschätzung ist die Diagnostik der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie (auch Cardiopulmonary Exercise Testing / CPET genannt).

Die Spiroergometrie hat sich als ein zuverlässiges prädiktives Testverfahren bewährt, um den postoperativen Verlauf bezüglich Morbidität und Letalität der Patienten abzuschätzen. Bei risikoreicheren Eingriffen macht eine gute präoperative Einschätzung der Patienten Sinn, um eine adäquate postoperative Versorgung planen zu können (z. B. Organisation einer postoperativen intensivmedizinischen Überwachung).

2.2. Aufbau der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine Methode zur Beurteilung der Lungenfunktion und des Herz-Kreislauf-Systems unter steigender Belastung. Benötigt werden zur Durchführung ein Fahrradergometer und eine Atemgasmaske zur kontinuierlichen Messung des Atemvolumens, des Sauerstoff- sowie des Kohlenstoffdioxidgehalts in der Atemluft.

Zur Überwachung der Vitalparameter der Patienten während der Durchführung der Spiroergometrie benötigt man eine Blutdruck-, eine EKG-, und eine Pulsoxymetrie-Messung, um somit Aussagen über die Herz- und Lungenleistung der Patienten, sowohl im Ruhezustand als auch unter körperlicher Belastung treffen zu können. Erweitert können zusätzlich noch Blutgasanalysen durchgeführt werden, um z. B. Analysen der Zellatmung (aerobe/anaerobe Glykolyse) mittels der gemessenen Laktatwerte zu beurteilen.

Die gemessenen Parameter (s. Tabelle 4 unten) ermöglichen eine präoperative Diagnostik der individuellen Belastungsgrenze jedes Patienten. Da es aber auch unter der Spiroergometrie zu Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit oder zu pathologischen Symptomen (AP-Symptomatik, Herzrhythmusstörungen) kommen kann, ist die Bereitstellung eines Notfallkoffers und eines Defibrillators zwingend erforderlich. Zudem muss die Durchführung der Spiroergometrie ärztlich überwacht werden.

2.3. Praktische Durchführung der Spiroergometrie

Der Patient sollte in bequemer Sportkleidung und in festen Sportschuhen zur Untersuchung erscheinen. Für die Durchführung der Spiroergometrie benötigt man zunächst ein Fahrradergometer mit veränderbaren Sitzpositionen und der Möglichkeit, den Tretwiderstand zu ändern. Eine dicht schließende Atemmaske mit Einschluss von Mund und Nase, welche gut am Patienten befestigt werden kann und auch bei Bewegung dicht bleibt. Der Atemschlauch muss lang genug sein und sicher außerhalb der Pedalreichweite fixiert sein. Um die Elektroden des 12-Kanal-EKGs stabil genug zu kleben, werden die Klebepunkte auf der Haut erst mit alkoholischem Desinfektionsmittel entfettet und die Elektroden dann geklebt. Auch hier werden die Kabel mit einem Kabelhalter von den sich bewegenden Teilen ferngehalten. Die Blutdruckmanschette wird am Oberarm angelegt. Auf das Ohrläppchen wird eine hyperämisierende Salbe aufgetragen, um die kapilläre Blutentnahme zu erleichtern.

Abbildung 2: Aufbau Spiroergometrie



(Foto: Barbara Herbst, inFranken.de)

2.4. Indikation und Kontraindikationen des CPET

Der CPET, der kardiopulmonale Belastungstest bzw. die Spiroergometrie wird in der präoperativen Phase genutzt, um sowohl eine objektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten zu erhalten als auch etwaige Symptome einer instabilen Vorerkrankung (z. B. Progression einer koronaren Herzerkrankung / KHK) unter Belastung aufzudecken. So können Patienten anästhesiologisch besser bezüglich ihres individuellen Risikoprofils eingeschätzt werden, was für die perioperative Versorgung eminent wichtig ist. Patienten mit eingeschränkter Belastbarkeit oder mit belastungsabhängigen Symptomen können zum einen präoperativ verbessert werden, z. B. bei Progression der KHK durch eine präoperative Herzkateteruntersuchung, zum anderen perioperativ besser überwacht werden (intraoperativ erweitertes hämodynamisches Monitoring, postoperative Überwachung auf einer Intensivstation). Die Indikationen für einen präoperativen CPET sind vor allem in der Thorax- und Viszeralchirurgie durch eine Vielzahl an Studien¹³⁻²⁴ untermauert worden und die Empfehlungen bewegen sich weitestgehend im Bereich der Evidenzgrade B und C (Tabelle 2).

Tabelle 2: Indikationen für CPET

<u>Evidenzgrad</u>	<u>Indikation</u>
B	Abschätzung der perioperativen Morbidität und Letalität (präoperative Risikoabschätzung)
B	Unterstützung bei klinischer Entscheidungsfindung in der perioperativen Versorgung

B	Präoperatives Aufdecken von unerwarteten Pathologien (z. B. Myokardinfarkt)
B	Evaluation der Effekte einer neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie / Bestrahlung)
B	Unterstützende Diagnostik bei Prähabilitations- und Rehabilitationsprogrammen
C	Unterstützung bei multidisziplinärer und onkologischer Entscheidungsfindung und Therapiewahl
C	Diagnostik zur präoperativen Verbesserung von Komorbiditäten
D	Unterstützung der intraoperativen anästhesiologischen Versorgung

Es gibt jedoch auch einige Kontraindikationen, welche bei der Entscheidung zum präoperativen CPET berücksichtigt werden müssen. Akute kardiale Pathologien wie z. B. der akute Myokardinfarkt (vor 3–5 Tagen), eine instabile Angina Pectoris, unkontrollierte Arrhythmien, Endo-/Myo-/Perikarditis, Aortenaneurysma, Aortenklappenstenose sowie Asthma Bronchiale und/oder eine arterielle Sauerstoffsättigung <85 % unter Raumluft zählen zu den absoluten Kontraindikationen und verbieten die Durchführung eines CPET.²⁵

Prinzipiell sollte die Durchführung eines CPET unter strengem „Monitoring“ der Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, EKG, periphere Sauerstoffsättigung) erfolgen und immer auch ärztlich überwacht werden, da es unter Belastung zu neu auftretenden kardiopulmonalen Symptomen kommen kann.

Tabelle 3: Absolute und Relative Kontraindikationen für einen CPET

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Akuter Myokardinfarkt	Herzklappenvitien mit hämodynamischer Einschränkung
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Elektrolytstörungen
Schwere Arrhythmien	Tachy- oder Bradyarrhythmien
Symptomatische Aortenstenose	Blutdruck in Ruhe von über 200/120 mmHg
Akute Lungenembolie, TVT	Höhergradige AV-Blockierungen
Myokarditis, Perikarditis	Fortgeschrittene Schwangerschaft
V. a. Aortendissektion	Belastungsinduzierte Epilepsie

Instabile Angina Pectoris	Orthopädische oder psychiatrische Beeinträchtigungen
---------------------------	--

2.5. Ablauf und Messparameter des CPET

Für die Durchführung der Spiroergometrie bedarf es einer umfangreichen Betreuung von ärztlicher und pflegerischer Seite. Zunächst müssen bei einer ausführlichen Anamnese die absoluten und die relativen Kontraindikationen zur Durchführung der Untersuchung erhoben werden (s. Tabellen 2 und 3). Da es zu individuell maximaler Belastung für den Patienten kommt, ist eine Reanimationssituation möglich und entsprechende materielle Ressourcen (Defibrillator und Möglichkeiten der Sauerstoffgabe) und medizinische Ausbildungen (Reanimationskurs) müssen vorgehalten werden.²⁶⁻³⁰

Die Durchführung und konsekutive Interpretation des CPET liefert weitreichende klinische Aspekte kardiopulmonaler und metabolischer Funktion und Pathologien. Dazu werden vor allem die Ausatemgase O_2 und CO_2 gemessen, welche im Gasfluss Atemzug für Atemzug unter ansteigender körperlicher Belastung gemessen werden. Durch eine rechnerische Analyse werden dann die O_2 -Aufnahme und die CO_2 -Produktion bestimmt. Die Steigerung der körperlichen Belastung im Verlauf von CPET erfolgt stufenweise (sog. „ramp protocol“) unter Justierung der Schwere der Belastung (sog. „work rate“ / WR). Direkt gemessene Parameter sind Atemfrequenz, -fluss und -volumina, die Sauerstoffsättigung und der endexpiratorische Sauerstoffpartialdruck ($P_{ET}O_2$) und der Kohlendioxidpartialdruck ($P_{ET}CO_2$).

Indirekt gemessen werden Sauerstoffaufnahme (VO_2), Kohlendioxidabgabe (VCO_2), respiratorischer Quotient VCO_2/VO_2 (respiratory exchange ratio, RER), O_2 -Puls, Atemäquivalente für O_2 und CO_2 und die Alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz ($AaDO_2$). Eine Liste der wichtigsten CPET-Parameter ist in Tabelle 4 abgebildet.

Sowohl die Vorbereitung als auch die Durchführung und die Auswertung des CPET sollten standardisiert sein. Die benötigten Materialien sind ein Fahrradergometer, ein 12-Kanal-EKG (zur Beurteilung von Herzfrequenz, -rhythmus und ST-Streckenveränderungen), ein Pulsoxymeter (zur Messung der peripheren Sauerstoffsättigung / SpO_2), eine Atemmaske, ein BGA-Gerät (zur Bestimmung der arteriellen Atemgasparameter) und eine nichtinvasive Blutdruckmessung. Die Basisdaten für Alter, Gewicht und Geschlecht werden erhoben, die Herzfrequenz in Ruhe wird bestimmt, ein Ruhe-EKG und eine Spirometrie werden durchgeführt. Bei der Spirometrie werden unter Ruhebedingungen vor allem die Vitalkapazität (vital capacity = VC), die 1-Sekunden-Kapazität (forced expiratory volume in 1 second = FEV1) und die maximal mögliche Atmung (maximum voluntary ventilation = MVV) bestimmt.

Im Anschluss wird dann die eigentliche Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET) auf dem Fahrradergometer mit steigender Belastung durchgeführt, bis der Patient den Test aufgrund von Erschöpfung oder anderen pathologischen Symptomen beendet. Die Be-

lastung wird gemäß einem festgelegten Protokoll erhöht. Dabei sollte zunächst darauf geachtet werden, dass der Patient sich an die Einstellungen des Fahrradergometers und der Atmungsmessung (Gesichtsmaske und Mundstück) assimiliert und bequeme Bedingungen hat. Der Patient wird dann angewiesen, seine möglichst „beste“ Leistung abzurufen, dabei nicht zu sprechen und sich aktiv zu melden (z. B. mit den Zeichen „Daumen hoch oder Daumen runter“), sollte er Symptome wie Brustenge, Luftnot und/oder muskuloskelettale Beschwerden (z. B. Knieschmerzen) erleiden. Der Test kann daraufhin sofort gestoppt werden.

2.5.1. Phasen

Die präoperative Analyse mittels CPET besteht im Ablauf aus vier Phasen:

2.5.1.1. Ruhebedingungen (3 Minuten):

Die Daten der Atemgasmessung und der Vitalparameter (EKG, Blutdruck und SpO₂) werden gemessen. Eine etwaige Hyperventilation (das Atmungaustauschverhältnis / respiratory exchange ratio = RER >1.0) sollte detektiert werden. Meist limitiert sich diese bis zum Start der Belastung, weil der Patient sich erst an die Apparatur gewöhnen muss.

2.5.1.2. Treten ohne Belastung (3 Minuten):

In dieser Phase kann sich der Patient an das Fahrradergometer gewöhnen und sich „aufwärmen“. Ein Zeitraum von drei Minuten ist dafür in der Regel ausreichend und der Patient sollte mit einer Trittfrequenz von ca. 55 bis 75 pro Minute treten.

2.5.1.3. Steigerung der Belastung (8–12 Minuten):

Die Steigerung der Belastung sollte so gewählt werden, dass ein Zeitraum von 8–12 Minuten durchgehalten werden kann. Für bereits gut trainierte Patienten bedeutet das eine Steigerung der Belastung von 15, 20 oder 25 Watt pro Minute (W/min). Ansonsten ist bei den meisten gesunden Patienten eine Steigerung von 5–15 W/min angebracht. Dabei sollte beachtet werden, dass eine zu hohe Anfangsbelastung vor allem bei älteren und gebrechlicheren Patienten zu einem vorzeitigen CPET-Abbruch führen kann, obwohl die körperliche Leistungsfähigkeit noch eine höhere Belastung im Verlauf zugelassen hätte. Diese Patienten sollten also mit einer geringeren Belastungssteigerung und damit einer längeren CPET-Dauer untersucht werden. Eine adäquate Steigerung der Belastung kann auch anhand eines Algorithmus errechnet werden. Dabei werden die individuellen Patientendaten (Alter, Körpergröße und -gewicht) mit der Belastungssteigerung in Bezug gesetzt, um eine CPET-Dauer von 10 Minuten zu erzielen.

Folgende Formel kann dazu genutzt werden:

$$\text{Belastungssteigerung (W/min)} = (\text{VO}_2\text{peak} - \text{VO}_2 \text{ ohne Belastung}) / 100$$

Erläuterungen dazu:

$$\Rightarrow \text{VO}_2 \text{ ohne Belastung ist dabei: } 150 + (6 \times \text{Körpergewicht in kg})$$

=> $VO_2\text{peak}$ bei Männern: (Körpergröße in cm – Alter in Jahren) x 20

=> $VO_2\text{peak}$ bei Frauen: (Körpergröße in cm – Alter in Jahren) x 14

2.5.1.4. “Cool down” / Erholung (ca. 5 Minuten):

Nach Beenden der Belastung sollte der Patient aufgefordert werden, noch weiter auf dem Fahrradergometer ohne Belastung für eine gewisse Zeit zu treten, damit eine venöse Stauung in den Beinen und eine damit verbundene mögliche Synkope beim Absteigen vom Rad verhindert wird. Am EKG-Monitor sollte auf mögliche Hinweise auf pathologische EKG-Veränderungen (z. B. Arrhythmien oder ST-Streckenveränderungen) geachtet werden und Herzfrequenz bzw. Blutdruck sollten sich in dieser Phase wieder normalisieren.

Nach Abschluss des CPET erfolgt die Analyse der erhobenen Parameter (Tabelle 4), die meist in digitaler Form als Bericht geliefert werden und zur präoperativen Diagnosestellung der körperlichen Leistungsfähigkeit und perioperativen Risikoanalyse durch ein interdisziplinäres Team von Chirurgen und Anästhesisten ausgewertet werden.

Tabelle 4: Übersicht der wichtigsten Parameter der Spiroergometrie²⁵

Funktionelle Leistungsdiagnostik ("Exercise Capacity")	Einheit
Anaerobe Schwelle (anaerobic threshold = AT)*	ml / kg / min
Max. O ₂ -Aufnahme (peak O ₂ uptake = VO₂peak)*	ml / kg / min
Max. Körperliche Leistung (peak work rate = WRpeak)	Watt
Kardiopulmonale Parameter	
VO ₂ – Work-Rate-Kurve	ml / min / Watt
Herzfrequenz (heart rate = HR), Δ Ruhe – max. Belastung	Herzschläge / min
Herzfrequenz-Reserve (heart rate reserve = HRR), Δ max. vorhergesagte (predicted) HR – max. gemessene HR	Herzschläge / min
O ₂ -Puls (oxygen-pulse), Δ Ruhe – max. Belastung	ml / Herzschlag
Blutdruck (blood pressure = BP), Δ Ruhe – max. Belastung	mmHg
Sauerstoffsättigung (O ₂ -Saturation = sO₂)	%
Tidalvolumen (tidal volume = VT), Δ Ruhe – max. Belastung	ml
Atemfrequenz (respiratory rate = RR), Δ Ruhe – max. Belastung	Atemzug / min
Atmung (Ventilation = VE), Δ Ruhe – max. Belastung (VEpeak)	Liter / min
Atmungsreserve (breathing reserve = BR), bei max. Belastung (BR = MVV – VE peak)	Liter / min oder %
Atemäquivalent für O ₂ (Ventilatory equivalent for O ₂ = VE/VO₂), bei AT oder minimaler Wert	dimensionslos
Atemäquivalent für CO ₂ (Ventilatory equivalent for CO ₂ = VE/VCO₂), bei AT oder minimaler Wert*	dimensionslos
VE – VCO ₂ -Kurve (Slope = Δ VE/VCO₂)	dimensionslos
Endtidales O ₂ (PETO₂)	mmHg
Endtidales CO ₂ (PETCO₂) *	mmHg
Spirometrie (Ruheparameter)	
Forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde (forced expiratory volume in 1 s = FEV₁)	Liter
Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity = FVC)	Liter
Maximum der "freiwilligen" Ventilation (maximum voluntary ventilation = MVV), direkt gemessen oder FEV1 x 35-40	Liter / min
Inspiratorische Kapazität (inspiratory capacity = IC)	Liter
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (Diffusion capacity of the lung = DLCO), DLCO = VCO/PaCO (CO = Carbon monoxide) *	% des Vorhergesagten

*Relevante Parameter im Rahmen der Dissertation

Auf die vorliegende Arbeit bezogen, ergibt sich aus der Komplexität der gemessenen Parameter eine Fragestellung von immenser klinischer Bedeutung. Die Auswertung der CPET-Daten ist sehr komplex und bedarf enormer klinischer Expertise der beteiligten Ärztinnen und Ärzte. Zudem unterliegen einige Parameter, wie zum Beispiel $VO_2\text{peak}$ bzw. AT, einer hohen Falsch-Positiv-Rate und es ergeben sich mitunter Pseudo-Grenzwerte, die mit einer geringen Aussagekraft über den klinischen Zustand bzw. die Leistungsfähigkeit der Patienten assoziiert sind.^{31, 32} Zudem ist der CPET eine sehr zeitaufwendige Methode, die viel Platz für das Ergometer und die Atemgasmessung, geschultes Personal und einen relativ hohen Anspruch an den Patienten (Maximalbelastung auf dem Ergometer) erfordert.

Aufgrund dieser Sachverhalte ist das Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift eine retrospektive Untersuchung der perioperativen Risiko-Vorhersagekraft alternativer CPET-Parameter (P_{ETCO_2} , DLCO und HR), die im klinischen Alltag mit deutlich weniger Aufwand durch eine einfache Kapnographie per Atemmaske (P_{ETCO_2}), ein EKG (HR) und eine Lungenfunktions-testung (DLCO), ohne Gesamtaufwand der Spiroergometrie-Apparatur und die lange Dauer eines CPET, messbar wären.

2.6. Fragestellung / Hypothese / Ziel:

Wir testen in der vorliegenden Arbeit die Hypothese, dass die spiroergometrischen Parameter P_{ETCO_2} , DLCO und HR signifikante Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen und das Gesamtüberleben nach großen Bauchoperationen sind.

2.6.1. Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Inzidenz postoperativer Komplikationen (innerhalb von 90 Tagen postoperativ, definiert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation¹¹) bei Patienten nach großen bauchchirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit von den folgenden CPET-Parametern:

1. Endtidaler CO_2 -Partialdruck (P_{etCO_2})
2. Herzfrequenz (HR)
3. Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DLCO)

2.6.2. Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt der Arbeit umfasste das postoperative Überleben (Zwei-Jahres-Letalität) in Abhängigkeit der CPET-Parameter P_{ETCO_2} , HR und DLCO.

2.6.3 Ziel der Untersuchung

Das Ziel der Untersuchung war es, zu bestimmen, ob die alternativen CPET-Parameter P_{ETCO_2} , DLCO und HR einen prädiktiven Wert für das Auftreten postoperativer Komplikationen

haben. Dazu testeten wir die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen den zuvor festgelegten Schwellenwerten für $P_{ET}CO_2$, DLCO und HR und dem Auftreten schwerwiegender postoperativer Komplikationen bzw. einem schlechteren Überleben besteht. Im Rahmen der nachfolgenden Analysen wurden nur DLCO und $P_{ET}CO_2$ berücksichtigt, da nach der Datenanalyse keine nennenswerten Veränderungen der HR in Bezug auf postoperative Komplikationen bzw. postoperatives schlechteres Überleben auftraten. Weder DLCO- noch $P_{ET}CO_2$ -Parameter konnten im Regressionsmodell signifikante Wahrscheinlichkeiten für schwerwiegende Komplikationen aufzeigen (Abb. 3).

3. Material und Methoden

Die Studie wurde in internationaler Kooperation zwischen der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität zu Köln und der Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie am Peter MacCallum Cancer Centre in Melbourne (Australien) von September 2013 bis August 2015 durchgeführt. Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie erfolgte über die Ethikkommission des Peter MacCallum Cancer Centre bzw. die University of Melbourne (Referenz-Nr: #16/19) und nach dem Grundsatz der Deklaration von Helsinki.

3.1 Studienpopulation und Datenquellen

Wir führten eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten durch, welche vor einer Darmkrebsoperation einem kardiopulmonalen Belastungstest unterzogen worden waren. Nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung wurden 84 Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen. Das Spektrum der Operationen umfasste die segmentale kolorektale Resektion, die Proktokolektomie, die abdominoperineale Resektion, die Exenteration des Beckens und die Zellreduktionsoperation mit hyperthermischer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Die Patientendaten wurden im Zeitraum von September 2013 bis August 2015 in eine Krankenhausdatenbank eingepflegt. Alle Patienten erhielten eine perioperative Versorgung gemäß dem ERAS-Schema (Enhanced Recovery After Surgery). Am Ende jeder Operation wurde interdisziplinär, nach standardisierten Kriterien, die Entscheidung getroffen, ob der Patient auf die normale Station, die High-Care-Station oder die Intensivstation verlegt werden konnten. Fälle mit unvollständigen Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

3.2 Kardiopulmonaler Belastungstest (CPET)

Die Durchführung des CPET erfolgte regelhaft vier Wochen vor dem geplanten elektiven chirurgischen Verfahren, in Einklang mit den Richtlinien der Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS).²⁵ Eine zweistündige Nüchternheit vor Beginn des CPET war dabei Voraussetzung. Zu Beginn der Untersuchung wurde bei den Patienten zunächst die statische

Lungenfunktion in sitzender Position gemessen, einschließlich des forcierten Ausatemungsvolumens in einer Sekunde (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität. Die Patienten wurden dann auf den Belastungstest vorbereitet. Dies umfasste das Aufkleben der Elektroden für ein 12-Kanal-EKG, das Anlegen einer Blutdruckmanschette, einer Pulsoxymetrie und eines Mundstücks zur Gasaustauschsammlung. Anschließend saßen die Patienten drei Minuten lang auf dem Fahrradergometer und die Messdaten für den Ruhegasaustausch wurden aufgezeichnet (CardiO2 / Gasaustausch-Analysesystem, MGC Diagnostics, USA). Diese Schritte wurden als Phase 1 bezeichnet. Der Beginn von Phase 2 wurde durch unbelastetes Radfahren mit 60–70 Umdrehungen pro Minute (U/min) ohne Widerstand eingeleitet und über einen Zeitraum von drei Minuten aufrechterhalten. Es folgte Phase 3 mit allmählich steigender Belastung gemäß einem Rampenprotokoll. Hier wurden die Patienten angewiesen, mit 60–70 Umdrehungen pro Minute (U/min) weiter zu treten, wobei der Pedalwiderstand zunahm. Zuvor wurde eine Arbeitsrate von 10–20 Watt pro Minute definiert, die an die körperliche Stärke jedes Patienten angepasst wurde. Der Test wurde entweder selbstständig vom Patienten bei deutlicher Erschöpfung oder nach Ermessen des Untersuchers aufgrund von Anzeichen einer kardiopulmonalen Überlastung abgebrochen.

Nach Abschluss des CPET wurde der Test von Anästhesisten analysiert, die für eine CPET-Bewertung akkreditiert worden waren. Es wurde eine unabhängige Gegenprüfung durchgeführt, um die Genauigkeit und Konsistenz der gemessenen Daten sicherzustellen. Neben den traditionellen erfassten Parametern waren hier Änderungen der HR und des $P_{ET}CO_2$ -Wertes von besonderem Interesse, da diese perspektivisch möglicherweise außerhalb der geräteintensiven Spiroergometrie mittels einer Pulsoxymetrie und einer Kapnographie-Maske erfasst werden könnten. $P_{ET}CO_2$ und HR wurden kontinuierlich bestimmt und mit der nach Beginn von Phase 2 verstrichenen Zeit korreliert. Die aufgezeichneten Messungen wurden anschließend wie nachstehend beschrieben verarbeitet, um verschiedene charakterisierende Parameter zu erhalten und ihre Bedeutung als mögliche Prädiktoren für das Gesamtüberleben zu untersuchen.

3.3 Verarbeitung von Messdaten

Die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DLCO) wurde am Anfang gemessen. Darüber hinaus wurde die basierend auf dem Alter vorhergesagte DLCO berechnet und mit dem tatsächlichen Messwert verglichen, sodass ein Prozentsatz des vorausgesagten Wertes berechnet werden konnte. $P_{ET}CO_2$ und HR wurden in Intervallen von einer Sekunde bis vier Sekunden aufgezeichnet. Um eine patientenübergreifende Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden die Messzeitpunkte dann auf den Beginn der Phase 2 (Pedalieren ohne Last) genormt. Dieser Zeitpunkt wurde als $t_0 = 0$ s definiert. Anschließend wurden $P_{ET}CO_2$ und HR zu diesem Zeitpunkt als „ $P_{ET}CO_2$ im Ruhezustand“ bzw. „HR im Ruhezustand“ definiert. Diese stellen die jeweiligen Startwerte für die Belastungstests dar. Die Phase 2 des unbelasteten Radfahrens

erstreckte sich über einen Zeitraum von ungefähr drei Minuten, wobei sich die Belastungsdauer der Probanden geringfügig unterschied. Um hier wiederum eine entsprechende Standardisierung zu erreichen, wurde der Beginn der Phase 3, zu der die Arbeitslast zum ersten Mal größer als Null war, als Zeitpunkt t_1 definiert. In Bezug auf die gesamte CPET-Dauer, spiegeln die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte das Basisniveau wider, bei dem der Patient/die Patientin nach Abschluss der Akklimatisierungsphase ohne Last gefahren ist. Deshalb wurden die bei t_1 gemessenen Werte als „ $P_{ET}CO_2$ -Basiswert“ oder „HR-Basiswert“ bezeichnet. Um eine potenzielle klinische Praktikabilität (kurze Dauer, geringer technischer Aufwand) der beiden CPET-Parameter $P_{ET}CO_2$ und HR im Rahmen der Durchführung alleinig nur mit Puls-oxymetrie und Kapnometrie zu testen, untersuchten wir vornehmlich die Werte in der frühen Phase der Belastung. Daher legten wir als Dauer der Phase 3 ein Intervall von zwei Minuten fest, in dem die Arbeitsbelastung schrittweise erhöht wurde. Das Ende der Phase 3 wurde durch den Zeitpunkt t_2 markiert. Aufgezeichnete Messungen bei t_2 wurden anschließend als „ $P_{ET}CO_2$ unter Belastung“ bzw. „HR unter Belastung“ definiert. Der größte im Intervall von t_0 bis t_2 gemessene Wert wurde als „ $P_{ET}CO_2$ max“ oder „HR max“ bestimmt. Ausgehend davon wurde die Differenz zu den entsprechenden Werten bei t_0 , t_1 und t_2 von „ $\Delta P_{ET}CO_2$ im Ruhezustand“, „ $\Delta P_{ET}CO_2$ Baseline“ berechnet und dokumentiert.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Messungen, die jeweils punktuelle Beobachtungen zu den verschiedenen Zeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 darstellten, wurde die Kurve von $P_{ET}CO_2$ sowie HR als Funktion der Zeit grafisch dargestellt. Dies ermöglichte eine deskriptive Analyse und die Möglichkeit, charakteristische Muster der Atemgasanalyse unter Belastung zu erkennen. Um eine aussagekräftige Schätzung des kumulativen $P_{ET}CO_2$ und der Herzfrequenz in Form eines numerischen Wertes zu erhalten, berechneten wir die Fläche unter der Kurve (AUC) für das gegebene Intervall t_0 bis t_2 . Aus diesem mathematischen Ansatz leiteten wir die theoretische Überlegung ab, dass die AUC sowohl die Gesamtanzahl der Herzschläge als auch die Gesamtmenge des abgeatmeten CO_2 darstellte, da AUC als Berechnung des Integrals der zeitabhängigen Funktionen betrachtet werden kann. Da die Gesamtmenge an ausgeatmetem CO_2 von der CO_2 -Produktion, aber hauptsächlich vom Herzzeitvolumen abhängt, kann diese Schätzung auch verwendet werden, um Schlussfolgerungen über den hämodynamischen Zustand, das Herzzeitvolumen sowie die Lungenperfusion zu ziehen. Außerdem wurde das Produkt aus dem gemessenen Wert bei t_0 und der Länge des Intervalls t_0 bis t_2 von den kumulativen Schätzungen für $P_{ET}CO_2$ und HR abgezogen. Dies entspricht dem Subtrahieren eines Flächenrechtecks, das sich mit seiner linken oberen Ecke am gemessenen Wert bei t_0 befindet und sich bis zur Abszisse und zu t_2 der zuvor berechneten AUC erstreckt. Dabei wurde die AUC um den Anfangswert korrigiert, wodurch die relativen Änderungen zu Letzterem widerspiegelt werden.

3.4 Bewertung der postoperativen Ergebnisse

Alle Patientendaten wurden aus Krankenakten gewonnen und in einer Datenbank zusammengefasst. Neben demographischen oder anthropometrischen Faktoren sowie der medizinischen Vorgeschichte der Patienten, wurden insbesondere auch die dokumentierten postoperativen Komplikationen erfasst. Postoperative Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation³³ bewertet, basierend auf einem Zeitraum von 90 Tagen nach dem Datum der Operation. Aufgrund der Beschreibung von Komplikationen anhand einer Ordnungsskala, ermöglicht die Clavien-Dindo-Klassifikation einen a priori definierbaren und theoretisch basierten Schwellenwert, der die Unterscheidung zwischen schweren und weniger schweren Komplikationen ermöglicht. Die Patienten wurden nach ihrem chirurgischen Eingriff mindestens zwei Jahre lang nachuntersucht, um das Gesamtüberleben zu eruieren. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurden die Patienten daher für die Analyse in zwei Gruppen unterteilt. Im Rahmen der Clavien-Dindo-Klassifikation, wurden die Patienten für die Analyse postoperativer Komplikationen nach ihren jeweiligen Clavien-Dindo-Scores (Zahlenwert der Klassifikation) unterteilt. Patienten, die innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage keine Komplikationen hatten, wurden entsprechend der Gruppe „0“ zugeordnet. In einem weiteren Ansatz wurden die Patienten in Gruppen mit schweren oder weniger schweren Komplikationen unterteilt, um kumulativ Komplikationen zu gruppieren und so ein binäres Ergebnis zu definieren. Der zugrundeliegende Cut-off-Wert wurde a priori auf den Grad IV festgelegt. Dieser Schwellenwert wurde gewählt, weil er per Definition lebensbedrohliche Komplikationen beinhaltet, die eine Intensivbehandlung erfordern. Dies wird als klinisch relevantes Unterscheidungskriterium angesehen.

3.5 Statistik

Die statistische Analyse wurde in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität Köln durchgeführt.

Orientierend am primären Endpunkt dieser Studie, und zwar der Inzidenz postoperativer Komplikationen (innerhalb von 90 Tagen postoperativ, anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation¹¹), definierten wir in der zugrundeliegenden Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen der Komplikations- und der Nicht-Komplikations-Gruppe hinsichtlich der CPET-Parameter P_{ETCO_2} , HR und DLCO bestehen würde.

Die statistische Analyse wurde mit der R-Sprachversion 4.0.2 (R Core Team 2020) durchgeführt. Für deskriptive Statistiken wurden zentrale Tendenzen je nach ihrer Verteilung zusammen mit einer Beurteilung der Streuung angenommen. Normal verteilte Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht normalverteilte Variablen wurden als Median mit Interquartilbereich (IQR) angegeben. Die Normalität der Verteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Der Vergleich der zentralen Tendenz zweier Gruppen mit kontinuierlichen Variablen, die normal verteilt wurden, wurde unter Verwendung des Welch-T-Tests für ungleiche Varianzen als parametrischer Test durchgeführt. In ähnlicher Weise wurde

für nicht normalverteilte und kontinuierliche Variablen der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet. Bei Vergleichen zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test angewendet, bei dem keine vorherige Annahme über die Verteilung getroffen worden war.

Die Unterschiede von $P_{ET}CO_2$ und Herzfrequenz wurden für das gesamte Intervall vom Beginn der Aufwärmphase (Phase 2: Treten ohne Belastung) bis zum Ende der zweiminütigen Belastung (Phase 3) aufgezeichnet. Hier erfolgte die Darstellung der Ergebnisse mit durch Interpolation aggregierten Messdaten, um eine glatte Kurve zu erhalten, die $P_{ET}CO_2$ und HR kontinuierlich als Funktion der Zeit darstellt. Zudem verwendeten wir als Regressionsanalyse die Methode der sog. „penalized cubic regression splines“, um die zählbaren Messdaten zu interpolieren.

Da sowohl die Letalität nach der Operation als auch die Inzidenz postoperativer Komplikationen aus klinischer Sicht bedeutsam sind, untersuchten wir, ob ihr Risiko anhand der oben beschriebenen Parameter vorhergesagt werden konnte. Dazu nutzten wir eine logistische Regression, um ein potenzielles Vorhersagemodell zu generieren. Anschließend wurde das Überleben als binäre Ergebnisvariable definiert. Um postoperative Komplikationen vorherzusagen, definierten wir in ähnlicher Weise einen Clavien-Dindo-Score von IV oder höher als Grenzwert, um ein binäres Ergebnis zu generieren, dessen Wahrscheinlichkeit dann geschätzt werden musste. Angesichts der Tatsache, dass eine relevante Linearität zwischen den CPET-abgeleiteten Parametern wahrscheinlich ist, führten wir für jeden der CPET-Parameter separate univariate logistische Regressionsmodelle durch, um eine Überanpassung der Daten zu verhindern. Die Ergebnisse wurden als Quotenverhältnisse zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Ein zweiseitiger P-Wert von weniger als 0,05 galt als statistisch signifikant. Alle statistischen Analysen und ihre Interpretationen wurden unabhängig von einem qualifizierten Statistiker überprüft.

4. Ergebnisse

4.1 Veränderung der Herzfrequenz und PETCO₂ unter Belastung

Zu Beginn der Spiroergometrie, zum Zeitpunkt der Aufwärmphase, kam es im Rahmen einer chronotropen Reaktion zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Diese chronotrope Reaktion war innerhalb des Patientenkollektivs unterschiedlich. Dieser Unterschied in der Herzfrequenz stabilisierte sich vor Beginn des Belastungstrainings mit einer ungefähren Differenz von 5 Schlägen pro Minute. Sowohl in der Überlebenden- („Survivors“) als auch in der Nicht-Überlebenden-Gruppe („Non-Survivors“) war ein zweiter Anstieg der chronotropen Reaktion mit dem Einsetzen der Belastung zu beobachten. Beide Gruppen zeigten somit eine chronotrope Reaktion

auf die beginnende Belastung. Die Intergruppendifferenz von ΔHR während dieser zweiten chronotropen Reaktion blieb jedoch weitgehend unverändert.

In der $P_{ET}CO_2$ -Grafik (Abbildung 3) zeigen Überlebende einen steilen Anstieg der anfänglichen Reaktion auf lastfreies Radfahren, während Nicht-Überlebende einen vorübergehenden Rückgang von $P_{ET}CO_2$ zeigen. Bei Nicht-Überlebenden ist dieser anfängliche Anstieg von $P_{ET}CO_2$ im Vergleich zu Überlebenden geringer und flacht zu einem späteren Zeitpunkt ab. Dadurch kommt es gegen Ende der Aufwärmphase zu einem vorübergehenden Rückgang der Variabilität zwischen den Gruppen. Ein nachfolgender Anstieg von $P_{ET}CO_2$ ist bei beiden Gruppen zu beobachten. Dieser fällt zu Beginn der Belastungsphase mit dem Anstieg der Intergruppendifferenz von $\Delta P_{ET}CO_2$ zusammen.

Außerdem steigt die Divergenz von $P_{ET}CO_2$ zwischen beiden Gruppen mit zunehmender Belastungsintensität und Belastungsdauer, wobei diese Ergebnisse eher deskriptiv sind, während in der statistischen Interferenzanalyse die Rolle von $P_{ET}CO_2$ als Prädiktor für das Überleben bestätigt wird. Abbildung 3 zeigt die Daten für Herzfrequenz und $P_{ET}CO_2$ nach statistischer Auswertung durch eine Regressionsanalyse ("cubic spline regression").

4.2 Gesamtüberlebensrate

Die Gesamtüberlebensrate wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt, wobei 13 Patienten (16,5 %) innerhalb dieses definierten Zeitraums verstorben sind, während 66 Patienten (83,5 %) überlebten. Die statistische Analyse der Gesamtüberlebensrate mit den Messungen von $P_{et}CO_2$, HR und DLCO ist in Tabelle 6 dargestellt.

In Bezug auf den $P_{ET}CO_2$ -Gradienten unterschieden sich unsere Ergebnisse je nach Beobachtungszeitpunkt. Vor dem unbelasteten Radfahren wurde kein signifikanter Unterschied des mittleren $P_{ET}CO_2$ im Ruhezustand (t_0) beobachtet. In der Gruppe der Überlebenden wurde jedoch ein signifikant höherer mittlerer $P_{ET}CO_2$ -Wert gemessen, sobald die Aufwärmphase beendet war (Ende von t_1 ; $P = 0,0015$, CI95 %: -6,03 bis 1,6). Diese Diskrepanz stieg unter zunehmender Belastung. Nach 2 Minuten belasteten Tretens betrug der Median von $P_{ET}CO_2$ in der Überlebenden-Gruppe 40mmHg gegenüber einem Median von 34,5mmHg in der Nicht-Überlebenden-Gruppe ($P = 0,0006$, CI95 %: -7 bis 3).

In der Gruppe der Überlebenden zeigte das $P_{ET}CO_2$ einen stetigen Anstieg während der Belastung, während das $P_{ET}CO_2$ bei der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit Beginn der Belastungsphase abnahm (t_2). Die Nicht-Überlebenden zeigten auch einen stärkeren Rückgang des $P_{ET}CO_2$ vom höchsten Wert, der während der Belastung erreicht wurde ($Max P_{ET}CO_2$), bis zum Ende des zweiminütigen Trainingsintervalls. Dieser Unterschied wird durch den Wert $\Delta P_{ET}CO_2$ bei Belastung dargestellt, welcher bei Nicht-Überlebenden signifikant höher war ($P = 0,043$, CI95 %: 0,05 bis 2,42). In Ruhe (t_0) und in der Aufwärmphase (t_1) zeigten sich beim $\Delta P_{ET}CO_2$ zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Die kumulative Schätzung des CO₂-Ausstoßes, dargestellt durch die Fläche unter der Kurve (AUC) von P_{ET}CO₂, war bei Überlebenden signifikant höher als bei Nichtüberlebenden (P = 0,002, CI95 %: -1784,98 bis -435,55). Unter Berücksichtigung der Verzerrung durch die Standardisierung auf Anfangswerte, die ansonsten variieren könnten, zeigte sich, dass die korrigierte AUC des P_{ET}CO₂ bei Überlebenden immer noch signifikant höher ist als bei den Nichtüberlebenden (P = 0,033, CI95 %: -953,24 bis 45,65).

Die Herzfrequenz war zu den angegebenen Messzeitpunkten zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden nicht signifikant unterschiedlich. In Ruhe betrug die mittlere Herzfrequenz 83,9 Schläge pro Minute bei den Überlebenden und 83,6 Schläge pro Minute bei den Nichtüberlebenden. Zwei Minuten nach Beginn der Belastungsphase waren die mittleren Herzfrequenzen mit 101 min⁻¹ bei den Überlebenden und 100 min⁻¹ bei den Nichtüberlebenden ähnlich hoch.

Die DLCO war bei den Überlebenden signifikant höher als bei den Nichtüberlebenden (P = 0,025, CI95%: - 5,92 bis 0,43). Bei Normierung auf das altersentsprechende DLCO war dieser Unterschied noch ausgeprägter (P = 0,003, CI95 %: -20,27 bis 4,73).

Um zu untersuchen, ob die CPET-Parameter einen Einfluss auf die Überlebensrate der Studienpopulation haben, wurde der marginale Effekt der verschiedenen Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet. Da die zentrale Tendenz der Herzfrequenz zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich war, wurde sie von der Regressionsanalyse ausgeschlossen. Die Regressionsmodellierung ergab, dass die Parameter DLCO% und P_{ET}CO₂ sowohl in der Aufwärm- als auch in der Belastungsphase signifikante Prädiktoren für das Überleben waren (insbesondere die AUC von P_{ET}CO₂ bzw. korrigierte AUC von P_{ET}CO₂, siehe Tabelle 3). Die Odds Ratio wurde basierend auf den Koeffizienten der Logit-Funktion berechnet. Folglich erhöhte sich mit jeder Erhöhung des DLCO% um einen Prozentpunkt die Überlebenswahrscheinlichkeit um fünf Prozent (OR: 1,05, CI95 %: 1,01 bis 1,1, P = 0,022).

Die Überlebensanalyse zeigte, dass der vom Alter vorhergesagte DLCO% <80 % mit einer Gefährdungsquote von 6,45 (CI95 %: 1,43 bis 29,1, P = 0,015) assoziiert war. Eine Abnahme der DLCO% um einen Prozentpunkt ging mit einer Gefährdungsquote von 1,04 (CI95 %: 1,08 bis 1,01, P = 0,021) einher (Tabelle 6). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich eine höhere Mortalität von Patienten mit reduziertem DLCO% (P = 0,005, Abb. 4.) Die Überlebensrate stieg um 18 %, wenn das P_{ET}CO₂ zu Beginn des belasteten Trainings um 1 mmHg anstieg (OR: 1,18, CI95 %: 1,04 bis 1,37, P = 0,013). Am Ende der zweiminütigen Belastungsphase, in der die marginale Wirkung von P_{ET}CO₂ auf die Überlebenschancen einem Anstieg von 21 % entspricht (OR: 1,21, CI95 %: 1,07 bis 1,41, P = 0,005) ist dieser Effekt noch stärker ausgeprägt.

Tabelle 5: Demografische Daten für die Studienpopulation

Variable	Wert (Mittelwert, SD)
Alter (Jahre)	62.1 (12.2)
BMI (kg/m ²)	27.7 (5.6)
Charlson Comorbidity Index	4.7 (2.3)
Geschlecht	Häufigkeit, Prozentsatz
Männlich	45 (54.9 %)
Weiblich	37 (45.1 %)

4.3 Postoperative Komplikationen

Die Bewertung der postoperativen Komplikationen erfolgte anhand der Höhe des Clavien-Dindo-Scores innerhalb von 90 Tagen nach der Operation. Drei Patienten (4 %) hatten keine Komplikationen. Von den Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, traten bei 51 Patienten (65 %) Komplikationen nach Clavien-Dindo-Grad I oder II auf, die eine konservative pharmakologische Behandlung erforderten. 14 Patienten (18 %) hatten nach dem Clavien-Dindo-Index Grad IIIa- oder IIIb-Komplikationen, die einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff erforderten. Zusammen wurden diese Komplikationen (Clavien-Dindo \leq IIIb) als nicht schwerwiegend eingestuft, sodass insgesamt 68 Patienten (86 %) in diese Gruppe aufgenommen wurden. Bei 11 Patienten (14 %) wurden schwere Komplikationen beobachtet, die entweder tödlich waren oder die Aufnahme auf eine Intensivstation erforderten, was einem Clavien-Dindo-Grad von IVa, IVb oder V entsprach.

In einem Vergleich der zentralen Tendenzen von DLCO und der von $P_{ET}CO_2$ bzw. HR abgeleiteten Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen der Clavien Dindo-Klassifikation im Vergleich zur Gesamtkohorte (Tabelle 5). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den zentralen Tendenzen nach Dichotomisierung zu nicht schweren und schweren Komplikationen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Eigenschaften von statischem DLCO und dynamischem $P_{ET}CO_2$ sowie von der Herzfrequenz abgeleiteten Parametern zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden

					95 % Konfidenzintervall	
					Unteres	Oberes
					P-Wert	
					Überlebende	Nicht-Überlebende
DLCO Parameter						
DLCO (ml·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	(Mittelwert, SD)	22.41 (6.49)	19.24 (3.84)	0.0251	-5.92	-0.43
DLCO % des Vorhergesagten (%)	(Mittelwert, SD)	82.73 (17.86)	70.23 (10.98)	0.0027	-20.27	-4.73
P_{ET}CO₂ Parameter						
P _{ET} CO ₂ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	36.06 (4.80)	33.79 (3.53)	0.0515	-4.56	0.02
P _{ET} CO ₂ zu Belastungsbeginn (mmHg)	(Mittelwert, SD)	39.03 (4.89)	35.21 (3.36)	0.0015	-6.03	-1.60
P _{ET} CO ₂ unter Belastung (mmHg)	(Median, IQR)	40.00 (4.25)	34.50 (5.25)	0.0006	-7.00	-3.00
Max P _{ET} CO ₂ (mmHg)	(Mittelwert, SD)	41.19 (4.79)	37.79 (2.99)	0.0018	-5.43	-1.38
ΔP _{ET} CO ₂ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	5.13 (2.42)	4.00 (2.57)	0.1470	-2.70	0.44
ΔP _{ET} CO ₂ Basiswert (mmHg)	(Mittelwert, SD)	2.16 (1.32)	2.57 (1.50)	0.3570	-0.50	1.32
ΔP _{ET} CO ₂ unter Belastung (mmHg)	(Mittelwert, SD)	0.84 (1.07)	2.07 (2.02)	0.0425	0.05	2.42
AUC of P _{ET} CO ₂ , von Ruhe zu Belastung (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	11748.62 (1509.27)	10638.36 (1020.39)	0.0023	-1784.98	-435.55
AUC of P _{ET} CO ₂ , von Ruhe zu Belastung (normalized) (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	803.80 (608.03)	304.36 (754.65)	0.0329	-953.24	-45.65
Herzfrequenz Parameter						
HR in Ruhe (min ⁻¹)	(Mittelwert, SD)	83.90 (14.94)	83.57 (11.35)	0.9273	-7.63	6.98

					95 % Konfidenzintervall	
		Überlebende	Nicht-Überlebende	P-Wert	Unteres	Oberes
HR zu Belastungsbeginn (min ⁻¹)	(Median, IQR)	93.50 (21.00)	91.50 (16.50)	0.8872	-10.00	8.00
HR unter Belastung (min ⁻¹)	(Median, IQR)	101.00 (19.25)	100.00 (13.25)	0.8052	-9.00	7.00
Max HR (min ⁻¹)	(Median, IQR)	101.50 (19.50)	100.00 (14.75)	0.8533	-10.00	8.00
ΔHR in Ruhe(min ⁻¹)	(Median, IQR)	18.00 (12.00)	16.50 (8.75)	0.7437	-6.00	4.00
ΔHR zu Belastungsbeginn (min ⁻¹)	(Median, IQR)	8.00 (6.00)	8.00 (3.75)	0.9210	-2.00	2.00

5. Diskussion

Basierend auf unseren Daten konnten wir in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass das $P_{ET}CO_2$ einen signifikanten Prädiktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit größeren abdominalen Tumor-Operationen darstellt. Wir konnten beobachten, dass im Intervall von zwei Minuten nach Beginn der spiroergometrischen Belastung jeder Anstieg von $P_{ET}CO_2$ um 1 mmHg einem um 21 % erhöhten Gesamtüberleben entsprach (Tabelle 3). Dieses Ergebnis ist insofern klinisch von großer Bedeutung, da nun das $P_{ET}CO_2$, gemessen unter spiroergometrischer Belastung ein geeigneter Surrogatparameter für das postoperative Überleben ist. $P_{ET}CO_2$ kann basierend auf unseren Daten als prognostisch relevanter Risikoparameter zusätzlich zu den klassischen CPET-Markern, wie der anaeroben Schwelle und dem maximalen Sauerstoffverbrauch, genutzt werden. Die Erkenntnisse unserer Arbeit ergänzen die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen, welche zeigen konnten, dass ein gesteigertes $P_{ET}CO_2$ unter Belastung, im Speziellen VE / VCO_2 , mit einem positiven Outcome nach Lungen- und intraabdominalen Operationen assoziiert ist.^{16, 24, 34} Pathophysiologisch können die veränderten Werte bei der CO_2 -Elimination auf eine Störung des Ventilation-Perfusion-Verhältnisses (VQ) aufgrund einer verminderten Lungenblutung, einer gestörten Alveolardiffusion oder einer erschwerten Beatmungsmechanik zurückzuführen sein und daher in Assoziation mit einer Vielzahl von zugrundeliegenden Komorbiditäten stehen.³⁵ Darüber hinaus zeigen unsere Daten die Effektivität einer einfachen Kapnographie/ CO_2 -Messung unter einer zeitlich definierten (2 Minuten) Belastung hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft für das postoperative Überleben. Gegenüber der klassischen Spiroergometrie, welche aufgrund des zeitlichen Aufwandes und der hohen Kosten immer seltener zur präoperativen Risikoabschätzung hinzugezogen wird, bietet unser innovativer Ansatz eine Messung von $P_{ET}CO_2$ unter definierter Belastung anstelle einer aufwendigen Atemgas-Analyse und Bestimmung von $MaxVO_2$ und AT. So könnte der Zugang zu einer vereinfachten CPET-Technologie außerhalb der Laborumgebung im klinischen Alltag ermöglicht werden, der gleichzeitig einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der zu erwartenden postoperativen Letalität bietet. Allerdings sind noch weitere Studien mit ausreichender Fallzahl nötig, um auch die Vorhersagekraft hinsichtlich der Morbidität (v. a. postoperativer Komplikationen) der neuen $P_{ET}CO_2$ -Methode nachzuweisen.

5.1 HR und postoperative Komplikationen:

Der Anstieg der Herzfrequenz bei körperlicher Betätigung zeigte sich hingegen nicht als signifikanter Prädiktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen in der von uns untersuchten Studienpopulation. Es stellte sich aber ein allgemeiner Trend einer verringerten chronotropen Reaktion bei den Patienten mit postoperativen Komplikationen heraus. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, bei denen gezeigt werden konnte, dass eine

starke chronotrope Reaktion auf körperliche Betätigung mit schlechteren postoperativen Ergebnissen verbunden sein kann. Dies wurde von den Autoren als ein Surrogatparameter für eine pathologische, sympathische Dysfunktion gewertet.^{36, 37} Die Erholung der Herzfrequenz nach dem Training als Marker für die vagale Aktivität wurde ebenfalls in Studien als Prädiktor für die postoperativen Komplikationen gewertet.^{38, 39} Unsere Ergebnisse könnten durch das verkürzte Zwei-Minuten-Intervall (nach Belastung) beeinträchtigt werden, was möglicherweise die Bedeutung der HR bei Maximalbelastung nicht hinlänglich widerspiegelt. Alternativ könnte es sein, dass eine fehlende Vergleichbarkeit zwischen unserer Hochrisikopatienten-Kohorte und einer vergleichsweise geringeren Risiko-Kohorte „trainierter“ Patienten vorliegt. Demnach würden unsere Ergebnisse dann nicht die Beobachtung einer anderen Studie bestätigen können, dass eine Steigerung der HR eine erhöhte Kontraktilität des Herzens und eine Erhöhung des Herzzeitvolumens unter Belastung bedingt, welches prognostisch günstig wäre.⁴⁰

Somit kann eine prognostische Aussagekraft durch die Analyse der Veränderungen der HR unter Belastung in unserer Studie hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen nicht getroffen werden. Gründe dafür könnten eine zu geringe Studiengröße mit nicht ausreichender statistischer Power und eine variable Beeinflussung der postoperativen Ergebnisse durch verschiedene andere Faktoren (z. B. unterschiedliche Expertise der Operateure) sein. Folgestudien mit ausreichender Fallzahl würden sich allerdings lohnen, da die Herzfrequenz unter Belastung ebenfalls ein einfach zu erhebender „Point-of-Care“-Parameter wäre, sofern er sich als valider Prognosefaktor zur Kalkulation des postoperativen Risikos herausstellen würde. Eine solche Abschätzung wäre auch gesundheitsökonomisch interessant, da sich hierdurch die Kosten einer präoperativen Spiroergometrie senken ließen.

5.2 P_{ET}CO₂ und postoperative Komplikationen

Hinsichtlich der Morbidität konnten wir zeigen, dass niedrige P_{ET}CO₂-Werte im Zeitintervall innerhalb von zwei Minuten nach Belastung einen Hinweis auf zu erwartende, schwere postoperative Komplikationen (Clavien Dindo IVa oder höher) geben können. Innerhalb dieses Zeitintervalls unter Belastung dient der P_{ET}CO₂-Wert somit als valider Prognosemarker für das Auftreten postoperativer schwerer Komplikationen.

5.3 HR und P_{ET}CO₂ sind mit dem postoperativen Gesamtüberleben assoziiert

In dieser Arbeit konnten wir eine signifikante Assoziation sowohl zwischen den HR- als auch den P_{ET}CO₂-Veränderungen unter Belastung und dem postoperativen Überleben der Patienten nachweisen (Abbildung 3). Die Unterschiede hinsichtlich der Letalität fallen schon in der frühen Phase der Belastung (innerhalb der ersten zwei Minuten) auf und sind zu diesem Zeitpunkt nicht durch eine zentrale Tendenz zum Anstieg der Werte bedingt. Es zeigt sich, dass

Patienten mit dem besseren postoperativen Überleben schon zum Zeitpunkt der Aufwärmphase der Spiroergometrie (also beim Treten ohne Belastung) einen größeren Anstieg sowohl der HR als auch des $P_{ET}CO_2$ zeigen. Es gibt aber nicht nur einen Unterschied in der Größenordnung des $P_{ET}CO_2$ -Anstiegs, sondern die Nicht-Überlebenden haben ihren anfänglichen Anstieg von $P_{ET}CO_2$ außerdem zu einem späteren Zeitpunkt der Testphase bereits zum Abflachen gebracht und diese Beobachtung stellt einen Unterschied zu den Überlebenden dar. Ein reduziertes $P_{ET}CO_2$ -Signal während der frühen Belastungsphase wurde bereits bei verschiedenen Schweregraden der Herzinsuffizienz sowie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie nachgewiesen.^{41, 42} Basierend auf unseren Daten stellt die frühe Aufwärmphase der Spiroergometrie (also das Treten ohne Belastung) bereits ein Zeitintervall von großer Bedeutung für die präoperative Risikoabschätzung dar. Diese Beobachtung wird aktuell bei der konventionellen Spiroergometrie nicht berücksichtigt und unsere Erkenntnisse stellen somit einen neuen prädiktiven Faktor zur präoperativen Risikoabschätzung dar.

5.4 DLCO ist ebenfalls mit dem Gesamtüberleben assoziiert

Neben $P_{ET}CO_2$ zeigte sich in unserer Studie auch DLCO, genauer der alterskorrigierte DLCO-Wert in %, als signifikanter Prognosemarker für das Gesamtüberleben. Jeder Anstieg des DLCO-Wertes um einen Prozentpunkt erhöhte die Überlebenschance der Patienten um fünf Prozent. Als „cutoff“ konnten wir einen DLCO%-Wert <80 % darstellen, der mit einer höheren Gesamtletalität bei Patienten nach größeren Bauchoperationen verbunden war (Abbildung 4).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einigen Studien, in denen eine reduzierte DLCO mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Lungenresektion und Ösophagektomie in Verbindung gebracht wurde.⁴³ Da bei Lungengesunden eine Korrelation zwischen DLCO und VO_2 peak besteht, kann DLCO zudem gut als Surrogatparameter des Herzzeitvolumens genutzt werden.^{44, 45} Es kann also angenommen werden, dass ein pathologischer DLCO-Wert in unsere Studienkohorte aufgrund von hämodynamischen Einschränkungen eine erhöhte Morbidität und Letalität mitbedingt hat.

Zudem könnte eine weitere pathophysiologische Erklärung für die Korrelation zwischen der DLCO und dem Gesamtüberleben der Patienten in unserer Kohorte das Vorliegen von hämodynamischen oder pulmonalen Vorerkrankungen sein. Diese Pathologien könnten klinisch inapparent sein, jedoch weitreichende Auswirkung für den alveolären Membrangasaustausch und die Lungenperfusion, im Sinne eines V/Q Mismatch, haben. Perioperativ können sich diese Pathologien durch eine gesteigerte Inflammation als Immunantwort auf das chirurgische Trauma aggravieren.

Vor dem Hintergrund der von uns gezeigten Korrelation zwischen DLCO und dem postoperativen Überleben kann DLCO als klinischer Prognosefaktor zur Einschätzung des postoperativen Risikos genutzt werden. Er bietet sich als statischer Funktionstest vor allem bei immobilen und kardiovaskulär vorerkrankten Patienten an, die sich aufgrund von eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit keiner dynamischen Spiroergometrie unterziehen können.

6. Literaturverzeichnis

1. Lawson EH, Wang X, Cohen ME, Hall BL, Tanzman H and Ko CY. Morbidity and mortality after colorectal procedures: comparison of data from the American College of Surgeons case log system and the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg.* 2011; 212: 1077-85.
2. Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology.* 1978; 49: 233-6.
3. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A and Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100: 1043-9.
4. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL, Jr., Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery---executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation.* 2002; 105: 1257-67.
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.
6. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA and Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013; 258: 1-7.
7. Owens WD, Felts JA and Spitznagel EL, Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* 1978; 49: 239-43.
8. Ranta S, Hynynen M and Tammisto T. A survey of the ASA physical status classification: significant variation in allocation among Finnish anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 629-32.
9. Mayhew D, Mendonca V and Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019; 74: 373-379.
10. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J and Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits.* 2019 ;12: 188-197.

11. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-13.
12. Bundred JR, Hollis AC, Evans R, Hodson J, Whiting JL and Griffiths EA. Impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for oesophageal cancer. *BJS Open.* 2020; 4: 405-415.
13. Ausania F, Snowden CP, Prentis JM, Holmes LR, Jaques BC, White SA, French JJ, Manas DM and Charnley RM. Effects of low cardiopulmonary reserve on pancreatic leak following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012; 99: 1290-4.
14. Barakat HM, Shahin Y, Khan JA, McCollum PT and Chetter IC. Preoperative Supervised Exercise Improves Outcomes After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016; 264: 47-53.
15. Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, Licker M, Frey JG and Tschopp JM. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J.* 2000; 15: 828-32.
16. Carlisle J and Swart M, Mid-term survival after abdominal aortic aneurysm surgery predicted by cardiopulmonary exercise testing. *Br J Surg.* 2007; 94: 966-9.
17. Forshaw MJ, Strauss DC, Davies AR, Wilson D, Lams B, Pearce A, Botha AJ and Mason RC. Is cardiopulmonary exercise testing a useful test before esophagectomy? *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 294-9.
18. Hennis PJ, Meale PM, Hurst RA, O'Doherty AF, Otto J, Kuper M, Harper N, Sufi PA, Heath D, Montgomery HE and Grocott MP. Cardiopulmonary exercise testing predicts postoperative outcome in patients undergoing gastric bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2012; 109: 566-71.
19. Jack S, West MA, Raw D, Marwood S, Ambler G, Cope TM, Shrotri M, Sturgess RP, Calverley PM, Ottensmeier CH and Grocott MP. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 1313-20.
20. Older P, Hall A and Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest.* 1999; 116: 355-62.
21. Older P, Smith R, Courtney P and Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest.* 1993; 104: 701-4.
22. Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, Roberts DR, Randles D, Renton M and Manas DM. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and

hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg.* 2010; 251: 535-41.

23. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S and Grocott MP. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 665-71.

24. Wilson RJ, Davies S, Yates D, Redman J and Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 297-303.

25. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, Riley M, Danjoux G, Ward SA, Older P, Grocott MPW, Perioperative Exercise T and Training S. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 484-500.

26. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2662-89.

27. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV, American Heart Association Exercise CR, Prevention Committee of the Council on Clinical C, Council on E, Prevention, Council on Peripheral Vascular D, Interdisciplinary Council on Quality of C and Outcomes R. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122: 191-225.

28. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady GJ, American Heart Association Committee on Exercise CR, Prevention of the Council on Clinical Cardiology tCoNPA, Metabolism and the Council on Cardiovascular N. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2009; 119: 3144-61.

29. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1451; author reply 1451.

30. Force ERST, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S and Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007; 29: 185-209.

31. Chmelo J, Khaw RA, Sinclair RCF, Navidi M and Phillips AW. Does Cardiopulmonary Testing Help Predict Long-Term Survival After Esophagectomy? *Ann Surg Oncol.* 2021; 28: 7291-7297.
32. Sivakumar J, Sivakumar H, Read M, Sinclair RCF, Snowden CP and Hii MW. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing as a Risk Assessment Tool in Patients Undergoing Oesophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27: 3783-3796.
33. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL and Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250: 187-96.
34. Salati M and Brunelli A, Risk Stratification in Lung Resection. *Current Surgery Reports.* 2016; 4:37.
35. Anderson CT and Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care.* 2000; 4: 207-15.
36. Abbott TEF, Pearse RM, Beattie WS, Phull M, Beilstein C, Raj A, Grocott MPW, Cuthbertson BH, Wijeyesundera D and Ackland GL. Chronotropic incompetence and myocardial injury after noncardiac surgery: planned secondary analysis of a prospective observational international cohort study. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 17-26.
37. Hightower CE, Riedel BJ, Feig BW, Morris GS, Ensor JE, Jr., Woodruff VD, Daley-Norman MD and Sun XG. A pilot study evaluating predictors of postoperative outcomes after major abdominal surgery: Physiological capacity compared with the ASA physical status classification system. *Br J Anaesth.* 2010; 104: 465-71.
38. Abbott TEF, Pearse RM, Cuthbertson BH, Wijeyesundera DN, Ackland GL and investigators Ms. Cardiac vagal dysfunction and myocardial injury after non-cardiac surgery: a planned secondary analysis of the measurement of Exercise Tolerance before surgery study. *Br J Anaesth.* 2019; 122: 188-197.
39. Ackland GL, Abbott TEF, Minto G, Clark M, Owen T, Prabhu P, May SM, Reynolds JA, Cuthbertson BH, Wijeyesundera D, Pearse RM, Mets and Investigators P-HS. Heart rate recovery and morbidity after noncardiac surgery: Planned secondary analysis of two prospective, multi-centre, blinded observational studies. *PLoS One.* 2019; 14: e0221277.
40. Ekblom B, Astrand PO, Saltin B, Stenberg J and Wallstrom B. Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol.* 1968; 24: 518-28.
41. Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, Sun XG and Wasserman K. Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest.* 2007; 132: 977-83.

42. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, Watanabe H, Kato K and Momomura S. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 242-9.
43. Goense L, Meziani J, Bulbul M, Braithwaite SA, van Hillegersberg R and Ruurda JP. Pulmonary diffusion capacity predicts major complications after esophagectomy for patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2019;32.
44. Coffman KE, Carlson AR, Miller AD, Johnson BD and Taylor BJ. The effect of aging and cardiorespiratory fitness on the lung diffusing capacity response to exercise in healthy humans. *J Appl Physiol (1985).* 2017; 122: 1425-1434.
45. Coffman KE, Curry TB, Dietz NM, Chase SC, Carlson AR, Ziegler BL and Johnson BD. The influence of pulmonary vascular pressures on lung diffusing capacity during incremental exercise in healthy aging. *Physiol Rep.* 2018; 6.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Overall survival

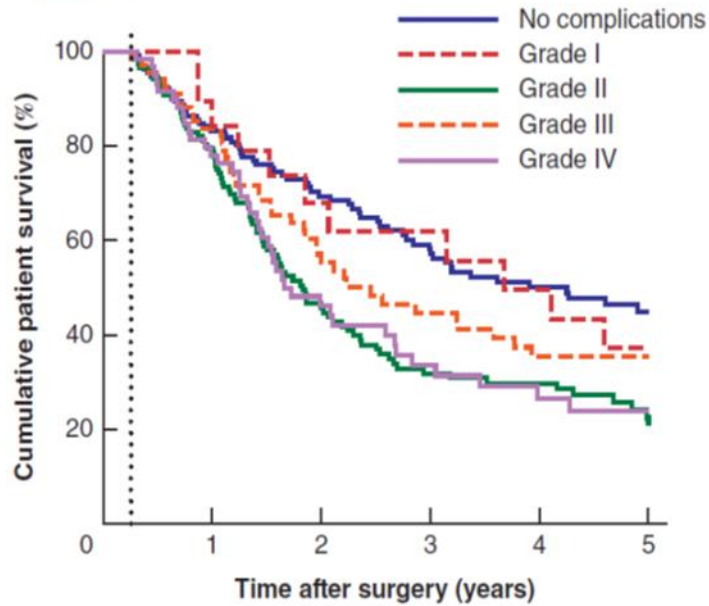


Abbildung 1: Korrelation von Clavien-Dindo-Komplikationen mit Überleben (nach Bundred et. al12)



Abbildung 2: Aufbau Spiroergometrie (Foto: Barbara Herbst, inFranken.de)

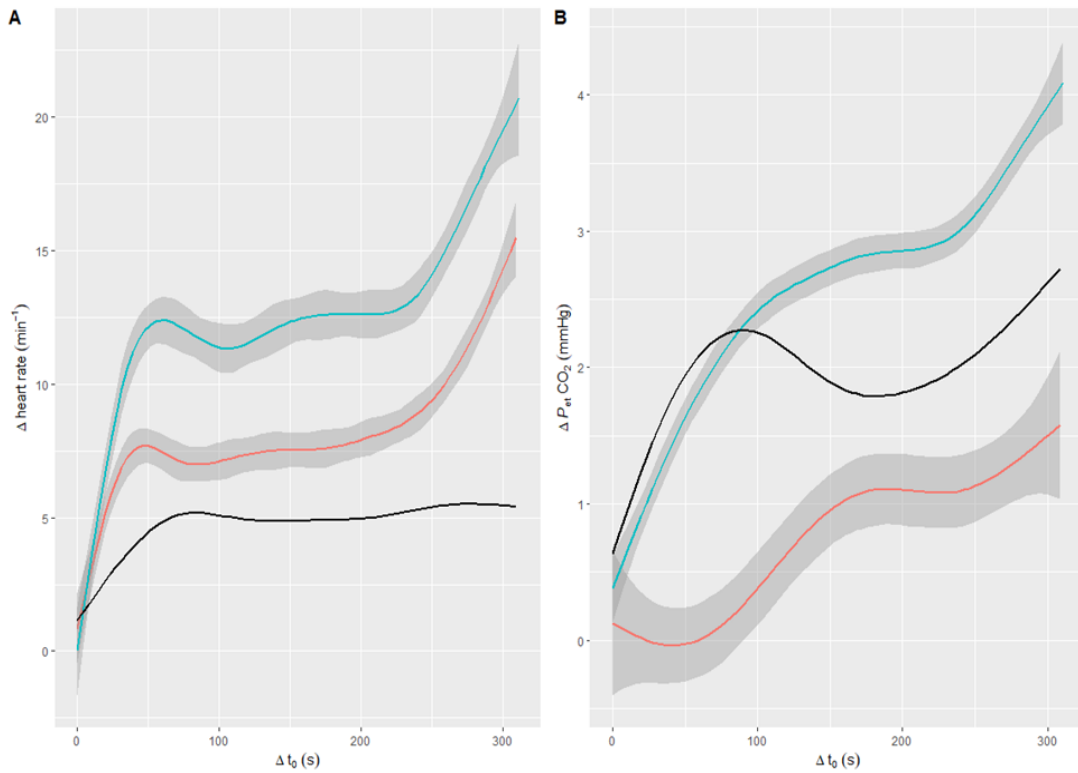


Abbildung 3: Veränderungen von $P_{ET}\text{CO}_2$ und Herzfrequenz während der Belastung relativ zu den Ruhewerten zwischen Überlebenden (grüne Kurve), Nicht-Überlebenden (rote Kurve) und der Differenz zwischen den Gruppen (schwarze Kurve) nach angewandten kubischen Regressions-Splines. Alle Messwerte wurden auf den Anfangswert bei t_0 normiert. Der graue Bereich stellt das 95 %-Konfidenzintervall nach der Regression dar.

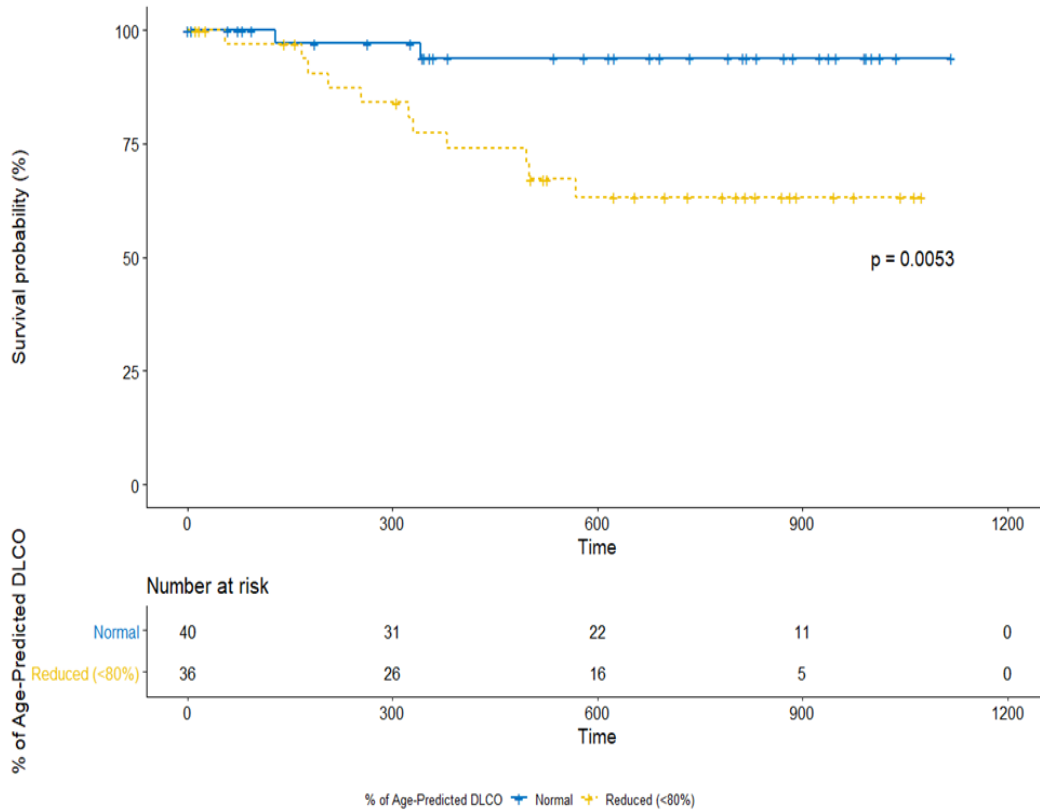


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm der Zweijahres-Letalität, sowohl für den normalen Prozentsatz des altersvorhergesagten

DLCO (DLCO%) als auch für den reduzierten DLCO% (<80%). Der Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um die statistische Signifikanz zu testen. Patienten mit reduziertem DLCO% zeigten eine höhere Mortalität für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (in Tagen)

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen

Grad I	Komplikation ohne Notwendigkeit von pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Maßnahmen. Ggf. lediglich Einsatz von Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyten und/oder Physiotherapie
Grad II	Notwendigkeit anderweitiger pharmakologischer Therapeutika und/oder parenterale Ernährung sowie Bluttransfusionen
Grad III	Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
Grad IIIa	Therapie der Komplikation ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Therapie der Komplikation mit Vollnarkose
Grad IV	Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs
Grad IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod

Tabelle 2: Indikationen für CPET

<u>Evidenzgrad</u>	<u>Indikation</u>
B	Abschätzung der perioperativen Morbidität und Letalität (präoperative Risikoabschätzung)
B	Unterstützung bei klinischer Entscheidungsfindung in der perioperativen Versorgung
B	Präoperatives Aufdecken von unerwarteten Pathologien (z. B. Myokardinfarkt)
B	Evaluation der Effekte einer neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie / Bestrahlung)
B	Unterstützende Diagnostik bei Prähabilitations- und Rehabilitationsprogrammen
C	Unterstützung bei multidisziplinärer und onkologischer Entscheidungsfindung und Therapiewahl
C	Diagnostik zur präoperativen Verbesserung von Komorbiditäten
D	Unterstützung der intraoperativen anästhesiologischen Versorgung

Tabelle 3: Absolute und Relative Kontraindikationen CPET

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Akuter Myokardinfarkt	Herzklappenvitien mit hämodynamischer Einschränkung
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Elektrolytstörungen
Schwere Arrhythmien	Tachy- oder Bradyarrhythmien
Symptomatische Aortenstenose	Blutdruck in Ruhe von über 200/120 mmHg
Akute Lungenembolie, TVT	Höhergradige AV-Blockierungen
Myokarditis, Perikarditis	Fortgeschrittene Schwangerschaft
V. a. Aortendissektion	Belastungsinduzierte Epilepsie
Instabile Angina Pectoris	Orthopädische oder psychiatrische Beeinträchtigungen

Tabelle 4: Übersicht der wichtigsten Parameter der Spiroergometrie

Funktionelle Leistungsdiagnostik ("Exercise Capacity")	Einheit
Anaerobe Schwelle (anaerobic threshold = AT)*	ml / kg / min
Max. O ₂ -Aufnahme (peak O ₂ uptake = VO₂peak)*	ml / kg / min
Max. Körperliche Leistung (peak work rate = WRpeak)	Watt
Kardiopulmonale Parameter	
VO ₂ – Work-Rate-Kurve	ml / min / Watt
Herzfrequenz (heart rate = HR), Δ Ruhe – max. Belastung	Herzschläge / min
Herzfrequenz-Reserve (heart rate reserve = HRR), Δ max. vorhergesagte (predicted) HR – max. gemessene HR	Herzschläge / min
O ₂ -Puls (oxygen-pulse), Δ Ruhe – max. Belastung	ml / Herzschlag

Blutdruck (blood pressure = BP), Δ Ruhe – max. Belastung	mmHg
Sauerstoffsättigung (O_2 -Saturation = sO_2)	%
Tidalvolumen (tidal volume = V_T), Δ Ruhe – max. Belastung	ml
Atemfrequenz (respiratory rate = RR), Δ Ruhe – max. Belastung	Atemzug / min
Atmung (Ventilation = VE), Δ Ruhe – max. Belastung (VEpeak)	Liter / min
Atmungsreserve (breathing reserve = BR), bei max. Belastung (BR = MVV – VE peak)	Liter / min oder %
Atemäquivalent für O_2 (Ventilatory equivalent for O_2 = VE/VO_2), bei AT oder minimaler Wert	dimensionslos
Atemäquivalent für CO_2 (Ventilatory equivalent for CO_2 = VE/VCO_2), bei AT oder minimaler Wert*	dimensionslos
VE – VCO_2 -Kurve (Slope = $\Delta VE/VCO_2$)	dimensionslos
Endtidales O_2 (PET O_2)	mmHg
Endtidales CO_2 (PET CO_2)*	mmHg
Spirometrie (Ruheparameter)	
Forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde (forced expiratory volume in 1 s = FEV $_1$)	Liter
Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity = FVC)	Liter
Maximum der "freiwilligen" Ventilation (maximum voluntary ventilation = MVV), direkt gemessen oder FEV $_1$ x 35-40	Liter / min
Inspiratorische Kapazität (inspiratory capacity = IC)	Liter
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (Diffusion capacity of the lung = DLCO), DLCO = $VCO/PaCO$ (CO = Carbon Monoxide)*	% der zu erwartenden

*Relevante Parameter im Rahmen der Dissertation

Tabelle 5: Demografische Daten für die Studienpopulation

Variable	Wert (Mittelwert, SD)
Alter (Jahre)	62.1 (12.2)
BMI (kg/m ²)	27.7 (5.6)
Charlson Comorbidity Index	4.7 (2.3)
Geschlecht	Häufigkeit, Prozentsatz
Männlich	45 (54.9 %)
Weiblich	37 (45.1 %)

Tabelle 6: Eigenschaften von statischem DLCO und dynamischem $P_{ET}CO_2$ sowie von der Herzfrequenz abgeleiteten Parametern zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden

						95 % Konfidenzintervall	
		Überlebende	Nicht Überlebende	P-Wert	Unteres	Oberes	
DLCO Parameter							
DLCO ($ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$)	(Mittelwert, SD)	22.41 (6.49)	19.24 (3.84)	0.0251	-5.92	-0.43	
DLCO % des Vorhergesagten (%)	(Mittelwert, SD)	82.73 (17.86)	70.23 (10.98)	0.0027	-20.27	-4.73	
$P_{ET}CO_2$ Parameter							
$P_{ET}CO_2$ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	36.06 (4.80)	33.79 (3.53)	0.0515	-4.56	0.02	
$P_{ET}CO_2$ zu Belastungsbeginn (mmHg)	(Mittelwert, SD)	39.03 (4.89)	35.21 (3.36)	0.0015	-6.03	-1.60	
$P_{ET}CO_2$ unter Belastung (mmHg)	(Median, IQR)	40.00 (4.25)	34.50 (5.25)	0.0006	-7.00	-3.00	
Max $P_{ET}CO_2$ (mmHg)	(Mittelwert, SD)	41.19 (4.79)	37.79 (2.99)	0.0018	-5.43	-1.38	
$\Delta P_{ET}CO_2$ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	5.13 (2.42)	4.00 (2.57)	0.1470	-2.70	0.44	
$\Delta P_{ET}CO_2$ Basiswert (mmHg)	(Mittelwert, SD)	2.16 (1.32)	2.57 (1.50)	0.3570	-0.50	1.32	
$\Delta P_{ET}CO_2$ unter Belastung (mmHg)	(Mittelwert, SD)	0.84 (1.07)	2.07 (2.02)	0.0425	0.05	2.42	
AUC of $P_{ET}CO_2$, von Ruhe zu Belastung (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	11748.62 (1509.27)	10638.36 (1020.39)	0.0023	-1784.98	-435.55	
AUC of $P_{ET}CO_2$, von Ruhe zu Belastung (normalized) (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	803.80 (608.03)	304.36 (754.65)	0.0329	-953.24	-45.65	

					95 % Konfidenzintervall	
		Überlebende	Nicht Überlebende	P-Wert	Unteres	Oberes
Herzfrequenz Parameter						
HR in Ruhe(min^{-1})	(Mittelwert, SD)	83.90 (14.94)	83.57 (11.35)	0.9273	-7.63	6.98
HR zu Belastungsbeginn (min^{-1})	(Median, IQR)	93.50 (21.00)	91.50 (16.50)	0.8872	-10.00	8.00
HR unter Belastung (min^{-1})	(Median, IQR)	101.00 (19.25)	100.00 (13.25)	0.8052	-9.00	7.00
Max HR (min^{-1})	(Median, IQR)	101.50 (19.50)	100.00 (14.75)	0.8533	-10.00	8.00
Δ HR in Ruhe(min^{-1})	(Median, IQR)	18.00 (12.00)	16.50 (8.75)	0.7437	-6.00	4.00
Δ HR zu Belastungsbeginn (min^{-1})	(Median, IQR)	8.00 (6.00)	8.00 (3.75)	0.9210	-2.00	2.00
Δ HR unter Belastung (min^{-1})	(Median, IQR)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.9593	0.00	0.00
AUC der HR, von Ruhe bis 2 min Belastung (s/min)	(Median, IQR)	28406.50 (5694.25)	28308.00 (4551.50)	0.9068	-2427.50	2408.00
AUC der HR, von Ruhe bis 2 min Belastung (Normalized) (s/min)	(Median, IQR)	3043.75 (2423.88)	2747.25 (1733.38)	0.4863	-1254.00	678.50

Tabelle 7: Aus CPET-Daten abgeleitete Ergebnisse der logistischen Re-gressionsanalyse für das Überleben und für postoperative Komplikationen. Die Daten werden als Odds Ratio mit ihrem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und P-Wert dargestellt.

			95 %-Konfidenzintervall	
	Odds Ratio	P-Wert	Unteres	Oberes
Überlebenswahrscheinlichkeit				
DLCO % des Vorhergesagten	1.0491	0.0219	1.0094	1.0967
P _{ET} CO ₂ in Ruhe	1.1092	0.1019	0.9809	1.2623
P _{ET} CO ₂ unter Bewegung ohne Belastung	1.1827	0.0127	1.0447	1.3683
P _{ET} CO ₂ unter Belastung	1.2139	0.0048	1.0724	1.4119
AUC of P _{ET} CO ₂ , von Ruhe bis Belastungsende	1.0005	0.0163	1.0001	1.0010
AUC of P _{ET} CO ₂ , von Ruhe bis Belastungsende (Normalized)	1.0014	0.0126	1.0004	1.0026
Wahrscheinlichkeit schwerer Komplikationen				
DLCO % des Vorhergesagten	0.9995	0.9779	0.9622	1.0365
P _{ET} CO ₂ in Ruhe	0.9789	0.7557	0.8568	1.1248
P _{ET} CO ₂ zu Belastungsbeginn	0.9273	0.2485	0.8123	1.0555
P _{ET} CO ₂ unter Belastung	0.9231	0.2000	0.8134	1.0454

			95 %-Konfidenzintervall	
	Odds Ratio	P-Wert	Unteres	Oberes
AUC of $P_{ET}CO_2$, von Ruhe bis Belastungsende (2 mins)	0.9998	0.3742	0.9994	1.0002
AUC of $P_{ET}CO_2$, von Ruhe zu Belastung (normalized)	0.9991	0.0985	0.9978	1.0001

Tabelle 8: Ergebnisse der Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse von dichotomisier-
ten und kontinuierlichen Daten von altersvorhergesagtem DLCO (DLCO%). Die Daten wer-
den als Hazard Ratio mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und P-Wert darge-
stellt.

			95 %-Konfidenzintervall	
	Hazard Ratio (HR)	P-Wert	Unteres	Oberes
Dichotomisiert				
DLCO % Age Predicted, below 80 %	6.45	0.0154	1.43	29.1
Continuous				
DLCO % Age Predicted, per 1 % decrease	1.04	0.0205	1.08	1.01

Tabelle 9: Eigenschaften von DLCO und sowohl von $P_{ET}CO_2$ als auch von der Herzfrequenz abgeleiteten Parametern zwischen den Untergruppen, geteilt durch den höchsten Clavien-Dindo-Score innerhalb von 90 Tagen nach der Operation

	Clavien-Dindo-Score							P-Wert	
	0 (N = 3)	I (N = 16)	II (N = 35)	IIIa (N = 7)	IIIb (N = 7)	IVa (N = 5)	IVb (N = 5)		V (N = 1)
DLCO Parameter									
DLCO (ml·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	19.21 (5.37)	22.80 (7.98)	20.08 (4.39)	20.61 (12.59)	24.24 (8.18)	20.77 (8.43)	21.71 (2.19)	22.41 (0.00)	0.6674
DLCO % des Vorhergesagten (%)	82.00 (12.00)	84.00 (24.25)	78.00 (19.50)	84.50 (35.00)	84.50 (13.25)	72.00 (18.00)	80.00 (15.00)	78.00 (0.00)	0.9386
P_{ET}CO₂ Parameter									
P _{ET} CO ₂ in Ruhe (mmHg)	31.00 (5.00)	37.00 (5.25)	36.00 (7.50)	38.00 (1.00)	36.00 (7.00)	37.00 (3.00)	35.00 (2.00)	32.00 (0.00)	0.6588
P _{ET} CO ₂ Basiswert (mmHg)	35.00 (4.00)	39.00 (7.00)	38.00 (7.00)	40.00 (2.00)	39.00 (8.00)	36.00 (5.00)	36.00 (3.00)	34.00 (0.00)	0.7418
P _{ET} CO ₂ unter Belastung (mmHg)	36.00 (4.00)	41.00 (4.50)	40.00 (5.50)	42.00 (2.00)	39.00 (7.00)	35.00 (8.00)	38.00 (6.00)	35.00 (0.00)	0.6794
Max P _{ET} CO ₂ (mmHg)	38.00 (4.00)	41.50 (4.25)	41.00 (7.00)	42.00 (2.50)	40.00 (6.50)	38.00 (4.00)	38.00 (4.00)	36.00 (0.00)	0.6998
ΔP _{ET} CO ₂ in Ruhe (mmHg)	6.00 (1.50)	4.50 (4.00)	5.00 (3.00)	4.00 (1.00)	5.00 (2.50)	4.00 (3.00)	4.00 (3.00)	4.00 (0.00)	0.4540
ΔP _{ET} CO ₂ Basiswert	2.00 (0.50)	2.00 (1.00)	2.00 (1.00)	1.00 (1.50)	1.00 (0.50)	3.00 (2.00)	2.00 (1.00)	2.00 (0.00)	0.3194

	Clavien-Dindo-Score								P-Wert
	0 (N = 3)	I (N = 16)	II (N = 35)	IIIa (N = 7)	IIIb (N = 7)	IVa (N = 5)	IVb (N = 5)	V (N = 1)	
(mmHg)									
ΔP_{ETCO_2} unter Belastung (mmHg)	1.00 (0.50)	0.00 (1.00)	1.00 (2.00)	0.00 (1.50)	1.00 (1.00)	2.00 (1.00)	0.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.0543
AUC of P_{ETCO_2} , von Ruhe zu Belastung (mmHg·s)	10694.50 (1162.00)	11960.50 (1587.62)	11610.00 (2190.00)	12221.00 (1148.00)	11724.00 (2461.75)	10778.50 (779.50)	10687.50 (1651.00)	10225.50 (0.00)	0.8716
AUC of P_{ETCO_2} , von Ruhe zu Belastung (normalized) (mmHg·s)	1208.50 (353.00)	601.50 (857.88)	757.50 (966.00)	574.50 (430.75)	603.00 (816.00)	410.50 (271.50)	662.50 (1077.00)	433.50 (0.00)	0.6073
Herzfrequenz-Parameter									
HF in Ruhe (min^{-1})	77.00 (18.50)	76.50 (17.00)	82.00 (16.00)	85.00 (17.00)	87.00 (22.00)	76.00 (4.00)	94.00 (19.00)	88.00 (0.00)	0.6377
HF Basiswert (min^{-1})	94.00 (18.00)	88.00 (16.00)	95.00 (19.50)	93.00 (15.00)	96.00 (26.50)	81.00 (13.00)	93.00 (16.00)	93.00 (0.00)	0.6543
HF unter Belastung (min^{-1})	102.00 (18.50)	97.50 (14.00)	101.00 (17.50)	109.00 (15.50)	100.00 (26.50)	86.00 (9.00)	101.00 (11.00)	101.00 (0.00)	0.6645
Max HF	102.00 (20.50)	97.50 (14.25)	103.00 (19.50)	109.00 (15.50)	100.00 (22.00)	86.00 (9.00)	101.00 (11.00)	101.00 (0.00)	0.5995

	Clavien-Dindo-Score								P-Wert
	0 (N = 3)	I (N = 16)	II (N = 35)	IIIa (N = 7)	IIIb (N = 7)	IVa (N = 5)	IVb (N = 5)	V (N = 1)	
(min ⁻¹)									
AUC of HF, von Ruhe zu Belastung (s/min)	27761.50 (5394.25)	26881.50 (4077.25)	29159.00 (5637.25)	28483.00 (6138.00)	28553.00 (7540.50)	24155.50 (3221.50)	28925.50 (4422.50)	28743.00 (0.00)	0.4500
AUC of HF, von Ruhe zu Belastung (normalized) (s/min)	3968.50 (534.25)	2845.50 (2289.38)	3069.00 (2618.25)	2558.00 (2059.25)	2940.00 (2140.50)	2934.00 (1133.00)	2807.50 (2300.00)	1815.00 (0.00)	0.8176
ΔHF in Ruhe (min ⁻¹)	24.00 (2.50)	18.00 (9.25)	19.00 (12.50)	16.00 (8.50)	15.00 (7.50)	16.00 (4.00)	17.00 (8.00)	13.00 (0.00)	0.7548
ΔHF Basiswert (min ⁻¹)	9.00 (3.00)	7.50 (5.25)	8.00 (6.00)	8.00 (4.50)	6.00 (3.00)	5.00 (4.00)	7.00 (5.00)	8.00 (0.00)	0.1724
ΔHF unter Belastung (min ⁻¹)	1.00 (2.50)	0.00 (0.25)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (1.50)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.4638

Tabelle 10: Charakteristika von DLCO und den hergeleiteten Parametern von $P_{ET}CO_2$ und Herzfrequenz sowohl der Patienten mit als auch ohne schwere Komplikationen gemäß dem Clavien-Dindo-Score. Hierbei galt ein Clavien Dindo Score von IVa und mehr als schwere Komplikation.

					95 %-Konfidenzintervall	
		Leichte Komplikationen	Schwere Komplikationen	P-Wert	Unteres	Oberes
DLCO-Parameter						
DLCO ($ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$)	(Mittelwert, SD)	21.87 (6.41)	21.64 (5.16)	0.8971	-3.49	3.95
DLCO % der erwarteten (%)	(Mittelwert, SD)	80.61 (17.80)	80.45 (17.25)	0.9781	-12.00	12.32
$P_{ET}CO_2$-Parameter						
$P_{ET}CO_2$ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	35.84 (4.98)	35.36 (2.77)	0.6493	-1.66	2.61
$P_{ET}CO_2$ Basiswert (mmHg)	(Mittelwert, SD)	38.75 (5.05)	36.91 (3.45)	0.1447	-0.70	4.38
$P_{ET}CO_2$ unter Belastung (mmHg)	(Median, IQR)	40.00 (5.00)	36.00 (7.00)	0.0015	-7.00	-2.00
Max $P_{ET}CO_2$ (mmHg)	(Mittelwert, SD)	40.88 (4.84)	39.27 (4.24)	0.2714	-1.40	4.62
$\Delta P_{ET}CO_2$ in Ruhe (mmHg)	(Mittelwert, SD)	5.04 (2.49)	3.91 (2.34)	0.1618	-0.51	2.78
$\Delta P_{ET}CO_2$ zu Beginn der Belastung (mmHg)	(Mittelwert, SD)	2.13 (1.31)	2.36 (1.29)	0.5902	-1.13	0.67
$\Delta P_{ET}CO_2$ unter Belastung (mmHg)	(Mittelwert, SD)	0.96 (1.24)	1.45 (1.57)	0.3357	-1.58	0.58
AUC $P_{ET}CO_2$ Ruhe zu Belastung (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	11654.24 (1539.82)	11222.27 (1185.96)	0.3001	-423.12	1287.05

					95 %-Konfidenzintervall	
		Leichte Komplikationen	Schwere Komplikationen	P-Wert	Unteres	Oberes
AUC P _{ET} CO ₂ , von Ruhe zu Belastung (Normalized) (mmHg·s)	(Mittelwert, SD)	772.01 (652.41)	416.55 (603.72)	0.0948	-70.06	781.00
Herzfrequenz Parameter						
HF (min ⁻¹) in Ruhe	(Mittelwert, SD)	83.35 (14.19)	83.64 (14.01)	0.9514	-10.10	9.53
HF Basiswert (min ⁻¹)	(Median, IQR)	93.00 (21.00)	90.00 (13.00)	0.7660	-8.00	11.00
HF unter Belastung (min ⁻¹)	(Median, IQR)	101.00 (19.25)	100.00 (16.00)	0.6916	-8.00	12.00
Max HF (min ⁻¹)	(Median, IQR)	101.00 (19.25)	100.00 (16.00)	0.5471	-6.00	14.00
ΔHF in Ruhe (min ⁻¹)	(Median, IQR)	18.50 (11.25)	16.00 (6.50)	0.2812	-3.00	8.00
ΔHF Basiswert (min ⁻¹)	(Median, IQR)	8.00 (5.00)	7.00 (3.00)	0.2855	-1.00	3.00
ΔHF unter Belastung (min ⁻¹)	(Median, IQR)	0.00 (0.25)	0.00 (0.00)	0.0668	0.00	0.00
AUC of HF, von Ruhe zu Belastung (s/min)	(Median, IQR)	28170.75 (5694.25)	27764.50 (4804.50)	0.7393	-2408.00	3287.50
AUC of HF, von Ruhe zu Belastung (Normalized) (s/min)	(Median, IQR)	3010.00 (2165.62)	2807.50 (1695.50)	0.5759	-847.00	1633.50