

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

**Klinisch-experimentelle Untersuchung der Effekte
eines präoperativen Trainings auf die Mobilisation
endothelialer Progenitorzellen und körperliche
Leistungsfähigkeit bei Patienten vor großen
chirurgischen Eingriffen - eine prospektive,
randomisiert-kontrollierte Pilotstudie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Claus-Jürgen H. Bauer
aus Flörsheim am Main

promoviert am 08. Oktober 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Schier
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Benzing

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Robert Schier
Herr Dr. Michael Findlay

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 Fragestellung, das Konzept und die Methodik der Arbeit ist in Absprache mit Herrn Prof. Dr. Robert Schier (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Uniklinik Köln), Herrn Priv.-Doz. Dr. Volker Schick (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Uniklinik Köln) und Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer (Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin) gemeinsam ausgearbeitet und von mir selbst weiterentwickelt worden.

Die Studienteilnehmenden wurden in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Uniklinik Köln gemeinsam durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Sebastian Ludwig und mich rekrutiert. Die ärztliche Sporttauglichkeitsbestätigung der Studienteilnehmenden (via EKG, Belastungs-EKG und transthorakaler Echokardiographie) erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin der Uniklinik Köln von mir mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Michael Huntgeburth. Die zeitliche und örtliche Patientenkoordination dieser und aller weiteren studienbezogenen Termine erfolgte durch mich selbst. Die Abfrage demographischer Daten, präoperativer Risikofaktoren, die Medikamentenanamnese und Erhebung von Körpermaßen (Größe, Gewicht, Taillenumfang) im Rahmen des ersten Spiroergometrie-Termins erfolgte durch mich selbst. Die Durchführung beider Spiroergometrien erfolgte gemeinsam durch Frau Christina Koliamitra (Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin) und mich. Sämtliche Blutentnahmen vor und nach den spiroergometrischen Untersuchungen sowie postoperativ stationär wurden von mir selbst vorgenommen. Die gesamte Datensammlung, -dokumentation und -kuration des Forschungsprojekts erfolgte durch mich selbst. Die Durchführung der Trainingseinheiten der Studienteilnehmenden erfolgte gemeinsam durch Frau Christina Koliamitra und mich an der Deutschen Sporthochschule

Köln. Die laborexperimentelle Patientenblutprobenaufarbeitung erfolgte nach einmaliger Anleitung durch die medizinisch-technische Assistentin Frau Sabrina Reuter durch mich selbst. Die Vorbereitung und Koordination des tiefgekühlten Probenversands an die Stanford University School of Medicine (Stanford, USA) wurde von mir selbst vorgenommen. Die Durchführung der Durchflusszytometrie, CITRUS- und FlowSOM-Analyse erfolgte ohne meine Mitarbeit im ‚Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery‘ der Stanford University School of Medicine (Stanford, USA) von Herrn Dr. Michael Findlay. Die Auswertung der CITRUS- und FlowSOM-Analyse erfolgte von mir mit Unterstützung von Herrn Dr. Michael Findlay. Die Auswertung der durchflusszytometrischen Daten sowie sämtliche statistischen Untersuchungen dieser Arbeit sind von mir selbst (via IBM SPSS und Microsoft Excel) durchgeführt worden. Das vollständige Publikationsmanuskript wurde durch mich selbst entworfen und anschließend verfeinert mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Robert Schier, Herrn Priv.-Doz. Dr. Volker Schick, Herrn Dr. Michael Findlay, Herrn Prof. Bernhard Riedel, Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer und Herrn Prof. Geoffrey C. Gurtner. Die Journal-Einreichung, -korrespondenz und sämtliche Gutachterkommentar-gerechten Revisionen der Publikation erfolgten durch mich selbst. Ebenso erfolgten alle Kongressbeitrageinreichungen durch mich selbst und wurden – mit Ausnahme der gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Robert Schier gehaltenen oralen Vortragspräsentation auf der 17. GSAAM-Konferenz 2017 – von mir selbst präsentiert.

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 16.12.2023

Unterschrift: Claus-Jürgen H. Bauer

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bernd W. Böttiger, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Wilhelm Bloch und Herrn Professor Geoffrey C. Gurtner für die Bereitstellung aller Grundlagen und Erfordernisse, um diese Studie an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität zu Köln in Zusammenarbeit mit dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln und dem Department of Surgery (Division of Plastic and Reconstructive Surgery) der Stanford University School of Medicine (Stanford, USA) durchführen zu können.

Herrn Professor Dr. med. Robert Schier gilt mein ganz herausragender Dank, nicht nur für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und das unbegrenzte Vertrauen während der gesamten Projektdurchführung, sondern vor allem auch für die jederzeitige Kontaktierbarkeit, die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die kontinuierliche Förderung und Unterstützung (u.a. auch mit dem Ergebnis zahlreicher Kongressbeiträge) und den allzeitig wertvollen wissenschaftlichen Austausch. In diesem Zuge möchte ich auch Herrn Privatdozent Dr. med. Volker Schick und Herrn Professor Dr. Dr. Philipp Zimmer gleichermaßen danken für die ebenso einzigartig herzliche wie auch konstruktive und ergebnisorientierte Zusammenarbeit.

Immer besonders wertgeschätzt habe ich die stets geradlinig-zielführende, produktive und dennoch unterhaltsam-kurzweilige Zusammenarbeit mit Frau Christina Koliamitra, die den operativen Teil dieses Projekts maßgeblich geprägt hat. Dabei möchte ich auch meinem Dank für die außergewöhnliche Einbindung in die Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. Dr. Philipp Zimmer, Herrn Dr. Alexander Schenk und Frau Christina Koliamitra Ausdruck verleihen, die nebenbei zwei zusätzliche Publikationen hervorbrachte. Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Dr. Michael Findlay, Herrn Prof. Bernhard Riedel, Herrn Privatdozent Dr. Sebastian Ludwig, Herrn Privatdozent Dr. Michael Huntgebürth und Frau Sabrina Reuter für sämtliche Beiträge zum Gelingen dieses Forschungsprojekts und die vielfältigen wertvollen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt allen Studienteilnehmenden, die durch ihre freundliche Unterstützung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Abschließend danke ich meinen Eltern und meiner Schwester für ihre bedingungslose Unterstützung meines gesamten Lebensweges, sowie all meinen Freunden und Wegbegleitern, welche mich stets unterstützt haben.

Widmung
Für meine lieben Eltern,
meine Schwester und meine Familie,
sowie meine engsten Freunde und alle treuen Wegbegleiter.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	12
2.1. Implikationen der demographischen Bevölkerungsentwicklung für das chirurgische und perioperative Handeln	12
2.1.1. Entwicklung und Alterung der gesellschaftlichen Struktur	12
2.1.2. Die Morbiditätszunahme mit steigendem Lebensalter	12
2.1.3. Die globale Zunahme des Bedarfs an operativen Eingriffen	14
2.1.4. Die Bedeutung perioperativer Komplikationen	15
2.1.5. Strategische Ansätze zur Reduktion perioperativer Komplikationen	17
2.2. Prähabilitation	19
2.2.1. Prähabitativer Einsatz von Ernährungsstrategien und -supplementierungen	20
2.2.2. Prähabitativer Einsatz von psychomentalen Stressbewältigungsstrategien	21
2.2.3. Prähabilitative Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch präoperatives Training	21
2.3. Endotheliale Progenitorzellen	24
2.3.1. Bedeutung und Funktion endothelialer Progenitorzellen	24
2.3.2. Immunphänotypische Charakterisierung endothelialer Progenitorzellen	26
2.3.3. Mobilisation endothelialer Progenitorzellen	27
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	30
3. MATERIAL UND METHODEN	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1. Deutschsprachige Zusammenfassung der Publikation	33
4.2. Manuskript der Publikation	35
4.3. Anhang der Publikation	63
5. DISKUSSION	65

5.1.	Prähabilitation als Mittel um bewegungsarme präoperative Verhaltensmuster zu durchbrechen	65
5.2.	Konzeption eines klinisch durchführbaren vierwöchigen aeroben Prähabilitationstrainingsprogramms	65
5.3.	Effektive Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch präoperatives Training	67
5.4.	Zelluläre Effekte des präoperativen Trainings auf endotheliale Progenitorzellen	69
5.5.	Limitationen und Ausgangspunkte für zukünftige Prähabilitationsstudien	72
5.6.	Übergeordneter Ausblick – Prähabilitation: Quo vadis?	73
6.	LITERATURVERZEICHNIS	75
7.	ANHANG	96
7.1.	Abbildungsverzeichnis	96
7.2.	Tabellenverzeichnis	97
7.3.	Bemerkung zu geschlechtergerechtem Sprachgebrauch	98
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	99

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Medikamente, welche das ‚Angiotensin converting enzyme‘ inhibieren
AcLDL	‘Acetylated Low Density Lipoprotein’, Acetyliertes Lipoprotein niedriger Dichte
ASA-Klassifikation	Risikoklassifikation der ‚American Society of Anesthesiologists‘
AT	‘Anaerobic threshold’, Anaerobe Schwelle
BMI	‘Body mass index’, Körpermassenindex
BOEC	‘Blood outgrowth endothelial cells’, Literaturabhängiges Synonym für in Zellkultur spät erscheinende endotheliale Progenitorzellen (‘Late endothelial progenitor cells’)
bspw.	beispielsweise
CAC	‘Circulating angiogenic cells’, zirkulierende angiogene Zellen
CCL3	‘C-C motif chemokine ligand-3’, CC-Motiv-Chemokin-Ligand 3
CD	‘Cluster of differentiation’, Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen
CFU-Hill	‘Colony forming unit-Hill EPC’, literatur-abhängiges Synonym für in einer Zellkultur früh erscheinende endotheliale Progenitorzellen (‘Early EPC’)
CITRUS	‘Cluster Identification, characterisation, and regression’, Clustererkennung, -charakterisierung und -regression
CONSORT	‘Consolidated standards of reporting trials’, Konsolidierte Berichtsstandards für klinische Studien
COPD	‘chronic obstructive pulmonary disease’, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPET	‘Cardiopulmonary exercise testing’, Spiroergometrie
CXCL12	‘C-X-C motif chemokine ligand-12’, CXC-Motiv-Chemokin-Ligand 12
DNA	‘Deoxyribonucleic acid’, Desoxyribonukleinsäure
ECFC	‘Endothelial colony forming cells’, Literaturabhängiges Synonym für in Zellkultur spät erscheinende endotheliale Progenitorzellen (‘Late EPC’)
EOC	‘Endothelial outgrowth cells’, Literaturabhängiges Synonym für in Zellkultur spät erscheinende endotheliale Progenitorzellen (‘Late EPC’)
EPC	Endotheliale Progenitorzellen
ESPEN	‘European Society for Clinical Nutrition and Metabolism‘
et al.	‘et alteri’, Hinweis auf weitere Verfasser der Quellenangabe

FACS	'Fluorescence activated cell sorting', Durchflusszytometrie
FITT	, Frequency, Intensity, Time and Type', Akronym für Trainingsfrequenz, -intensität, -dauer und -art
FLK-1	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor der Maus
FlowSOM	'Flow self organised maps', Selbst-organisierende Visualisierungsmöglichkeit für durchflusszytometrische Daten
G-CSF	'Granulocyte colony-stimulating factor', Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	'Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor', Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HGF	'Hepatocyte growth factor', Hepatozyten-Wachstumsfaktor
HIF-1	Hypoxia-induced factor-1, Transkriptionsfaktor
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IDDM	'Insulin-dependent diabetes mellitus', Insulinpflichtige Diabetes mellitus-Erkrankung
IGF-1	'Insulin-like growth factor 1', Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
IL-10	Interleukin 10
KDR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor beim Menschen
kg	Kilogramm
KIR2DS4	'Killer immunoglobulin-like receptor' 2DS4
MAC	'Myeloid angiogenic cells', myeloische angiogene Zellen
ml	Milliliter
min	Minuten
miRNA	'Micro ribonucleic acid', Mikro-Ribonukleinsäure
NIDDM	'Non-insulin-dependent diabetes mellitus', Nicht-insulinpflichtige Diabetes mellitus-Erkrankung
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen des Immunsystems
OECD	'Organisation for Economic Co-operation and Development', Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OEC	'Outgrowth endothelial cells', Literaturabhängiges Synonym für in Zellkultur spät erscheinende endotheliale Progenitorzellen ('Late EPC')
PAC	'Pro-angiogenic hematopoietic cells', proangiogene hämatopoietische Zellen
PBMC	'peripheral blood mononuclear cell', mononukleäre Zellen des

	peripheren Blutes
PBS	'phosphate buffered saline', phosphatgepufferte Salzlösung
rCRI	'Revised Cardiac Risk Index', Überarbeiteter Index zur präoperativen Bewertung des kardiovaskulären Risikos
RNA	'Ribonucleic acid', Ribonukleinsäure
SCF	'stem cell factor', Stammzellfaktor
SPADE	'Spanning-tree Progression Analysis of Density-normalised Events', Spannbaum-Verlaufsanalyse von dichtheitsnormierten Ereignissen
STROCSS	'Strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery', Akronym für Kriterien zur Verbesserung der Berichterstattung über Kohorten-, Querschnitts- und Fallkontrollstudien in der Chirurgie
u.a.	unter anderem
UEA-1	,Ulex europaeus agglutinin 1', häufig auf Gefäßendothel vertretenes Lektin
UN	Vereinte Nationen („United Nations“)
USA	'United States of America', Vereinigte Staaten von Amerika
VE-cadherin	'Vascular endothelial cadherin', Protein, das der Verankerung von Endothelzellen untereinander dient
VEGF	'Vascular endothelial growth factor', Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
$\dot{V}O_2\text{max}$	Maximale Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_2\text{peak}$	Spitzen-Sauerstoffaufnahme
VWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation („World Health Organization“)

1. Zusammenfassung

Eine rasch wachsende und zunehmend alternde Weltbevölkerung prägt vielfältige medizinische Herausforderungen. Der steigende Bedarf an chirurgischen Eingriffen trifft zusammen mit zunehmend älteren, multimorbideren Patienten, was eine weitere zukünftige Aggravierung der bereits heutzutage relevanten Rate an perioperativen Komplikationen (eingriffsabhängig in 20-50% aller Patienten) erwarten lässt. Zur Eindämmung dieser Problematik ist die Entwicklung strategischer Ansätze zur Reduktion perioperativer Komplikationen dringend erforderlich. In den Fokus gerückt ist dabei in den letzten Jahren die Nutzung des präoperativen Zeitfensters zur Modifizierung präoperativer Risikofaktoren noch vor dem chirurgischen Eingriff (Prähabilitation). Aufbauend auf der bestehenden Evidenz präoperativer sportbasierter Prähabilitationsprogramme wurde in dieser Arbeit ein vierwöchiges supervidiertes, intensives, aerobes präoperatives Intervalltraining konzipiert, welches sich im Rahmen der prospektiven, randomisierten, klinischen Machbarkeitsstudie als klinisch durchführbar mit hoher Patientenakzeptanz und Interventionsadhärenz (100%) erwies. Unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Sowohl gemessen anhand der anaeroben Schwelle als auch der maximalen Sauerstoffaufnahme konnte mit dem konzipierten belastungsreduzierten präoperativen Trainingsprogramm eine effektive Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt werden. Darüber hinaus ließ sich mittels Durchflusszytometrie und CITRUS-Analyse eine auf körperliche Belastung responsible Zellpopulation identifizieren, die sich immunphänotypisch (CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+) und aufgrund ihres FlowSOM-analytisch untersuchten Zellpopulationsverwandtschaftsgrads als endotheliale Progenitorzell-Subpopulation zuordnen ließ. Mit dem untersuchten präoperativen Trainingsprogramm gelang eine signifikante Steigerung des Anteils CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Zellen innerhalb des zirkulierenden CD45- Zellpools. Mit der demonstrierten trainingsvermittelten Mobilisierbarkeit endothelialer Progenitorzellen, welche für vielfältige Prozesse im Rahmen von Gefäßergänzung, -regeneration, Angiogenese und Neovaskularisation eine zentrale Rolle spielen und entscheidend verknüpft sind mit dem Auftreten perioperativer Komplikationen, stärkt diese Arbeit die Evidenz für den Stellenwert präoperativer Trainingsprogramme erstmalig auch auf zellulärer Ebene und präsentiert damit einen bedeutenden Ansatzpunkt für die zukünftige Reduktion perioperativer Komplikationen und ihrer Folgen.

2. Einleitung

2.1. Implikationen der demographischen Bevölkerungsentwicklung für das chirurgische und perioperative Handeln

2.1.1. Entwicklung und Alterung der gesellschaftlichen Struktur

Weltweit betrachtet befindet sich die Bevölkerungszahl im Wachstum¹. Ein wesentlicher Faktor für die globale Bevölkerungszunahme ist das Wachstum im Segment älterer Bevölkerungsgruppen. So wird seitens der Vereinten Nationen (UN) angenommen, dass im Jahr 2050 16,4% der Weltbevölkerung älter als 65 Jahre sein dürften – somit doppelt so viele Menschen wie aktuell und fünf Mal so viele Menschen wie 1950¹. In Europa und Nordamerika beträgt der Anteil an über 65-Jährigen bereits heutzutage 18,7%, und für das Jahr 2050 wird ein Bevölkerungsanteil von 26,9% prognostiziert¹. Auch die Lebenserwartung neugeborener Generationen ist im Verlauf der Jahrzehnte gestiegen – während die Lebenserwartung zum Geburtszeitpunkt im Jahr 1990 (in Europa und Nordamerika) noch bei durchschnittlich 73,6 Jahren lag, betrug sie im Jahr 2021 bereits 77,2 Jahre, und für künftige Neugeborene im Jahr 2050 wird sogar von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 83,8 Jahren ausgegangen¹. Die Bevölkerungsalterung stützt sich somit auf drei Säulen²: 1.) Einer insgesamt steigenden Lebenserwartung mit Expansion der hohen Alterssegmente. 2.) Dem Eintritt geburtenstarker Nachkriegs-Jahrgänge in höhere Lebensaltersgruppen. 3.) Fallende Geburtenraten und somit die Entwicklung geburtenschwacher Jahrgänge (1950 betrug die weltweite Geburtenzahl pro Frau noch 5 Kinder, 2010 hatte sich diese Zahl bereits auf 2,5 Neugeborene pro Frau halbiert)².

2.1.2. Die Morbiditätszunahme mit steigendem Lebensalter

Die Inzidenz und Prävalenz vieler Erkrankungen steigen mit zunehmendem Lebensalter. Bedeutsame Beispiele hierfür sind kardiovaskuläre Erkrankungen (hierunter fallen die Koronare Herzkrankheit³, die chronische Herzinsuffizienz^{3,4}, Schlaganfälle³⁻⁷ und die arterielle Hypertonie^{3,7}, aber auch Myokardinfarkte^{4,7}), Diabetes mellitus⁷, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)^{7,8}, dementielle Erkrankungen⁹ und zahlreiche Tumorerkrankungen⁷. Auch wenn das Publikationsdatum der zitierten wissenschaftlichen Arbeiten teilweise mehrere Jahre zurückliegt, wird ihre fortbestehende Aktualität gestützt durch die Erhebungen der weltweit größten epidemiologischen Beobachtungsstudie „Global Burden of Disease Study“ des amerikanischen Institute for Health Metrics and Evaluation, welche in ihren aktuellsten Daten aus dem Jahr 2019 die mit zunehmendem Alter steigenden

Prävalenzen für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle, hypertensive Herzerkrankungen, COPD und chronische Nierenerkrankungen bestätigt¹⁰.

Entsprechend dieser Korrelation zwischen Krankheitsauftreten und zunehmendem Lebensalter entfällt ein großer Anteil der gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast auf ältere Bevölkerungsgruppen. Bereits für das Jahr 2010 bezifferten die Schätzungen des „Global Burden of Disease“-Projekts der University of Washington (Institute for Health Metrics and Evaluation, USA) den Anteil von Erkrankungen bei Menschen im Alter von über 60 Jahren weltweit auf 23,1 % der gesamten Krankheitslast (konkret 574 Millionen der insgesamt 2490 Millionen Disability-adjusted life years, d.h. der gesunden Lebensjahre, welche krankheitsbedingt gesellschaftlich verloren gehen)¹¹. Für das Jahr 2019 wurden an dieser Stelle rund 834 Millionen der 2538 Millionen Disability-adjusted life years (somit 32,8% der gesamten weltweiten Krankheitslast) ausgewiesen¹⁰. Sowohl die Steigerung innerhalb von nur 9 Jahren als auch das Gesamtausmaß der Krankheitslast bei über 60-Jährigen sind somit beträchtlich. Fokussiert man sich - statt einer globalen Betrachtung - rein auf die Hocheinkommensländer bzw. Industrienationen nehmen Erkrankungen der über 60-jährigen Bevölkerungsgruppe sogar nahezu die Hälfte der gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast ein (49,2 %)¹¹.

Die führend zu dieser Krankheitslast älterer Gesellschaftsgruppen beitragenden Krankheitsbilder sind dabei vornehmlich kardiovaskuläre Erkrankungen (30,3% der Gesamtkrankheitslast bei über 60-Jährigen), maligne Tumorerkrankungen (15,1%), chronische Lungenerkrankungen (9,5%), muskuloskeletale Erkrankungen (7,5%), und neurologische sowie psychomentale Krankheitsbilder (6,6%)¹¹.

Im Einklang mit der singulären Prävalenz einzelner alleinstehender Erkrankungen steigt auch die Multimorbidität mit zunehmendem Alter stark an. So weisen etwa zwei Drittel aller Menschen über 65 Jahren zwei oder mehr chronische Erkrankungen auf¹²⁻¹⁵. Auch hier zeigt sich ein steigender Trend: Italienische Daten belegen beispielsweise einen Anstieg des Anteils von Menschen über 65 Jahren mit mindestens zwei chronischen Komorbiditäten um über 40% binnen zweier Jahrzehnte (der Anteil aller 66-80-Jährigen mit mindestens zwei chronischen Erkrankungen betrug 2005 noch 37,5% und 2014 bereits 53,3%; der Anteil aller über 80-Jährigen mit mindestens zwei chronischen Erkrankungen betrug 2005 noch 46,5% und 2014 bereits 67,2%)⁷.

Als Erklärungsansätze für das grundsätzlich zunehmende Auftreten einer Multimorbidität mit steigendem Lebensalter werden die längere Exposition gegenüber vielfältigen intrinsischen und extrinsischen gesundheitsschädigenden Einflüssen und die höhere Anfälligkeit für Risikofaktoren chronischer Erkrankungen angeführt¹⁶. Die bedeutendsten Risikofaktoren für viele weitere chronische Erkrankungen, namentlich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus,

und Adipositas zeigten dabei in der kürzeren Vergangenheit (hier exemplarisch von 1998 bis 2003) allesamt eine steigende Prävalenz in sämtlichen OECD-Ländern unter den über 65-Jährigen (Arterielle Hypertonie: +0,7 bis +6,3%, Diabetes mellitus: +0,6 bis +7,4%, und Adipositas +1,1 bis +3,8%)¹⁷. Die hieraus resultierenden gesellschaftsgesundheitlichen und sozioökonomischen Auswirkungen sind weitreichend. Insbesondere steht die Multimorbidität in klarer Assoziation mit einer höheren Beanspruchung des Gesundheitssystems und höheren medizinischen Kosten¹⁶.

2.1.3. Die globale Zunahme des Bedarfs an operativen Eingriffen

Chirurgisch behandelbare Erkrankungen machen einen bedeutenden Anteil der weltweiten Krankheitslast aus. So belaufen sich konservative Schätzungen der global-gesellschaftlichen gesunden Lebensjahre, die aufgrund von Erkrankungen mit potenziell chirurgischer Behandelbarkeit verloren gehen („Disability-adjusted life years“), auf etwa 11% aller weltweit verlorenen Disability-adjusted life years^{18,19}. Eine 2015 publizierte Expertenpanelbefragung unter 173 Allgemeinchirurgen, spezialisierten Chirurgen und Anästhesisten schätzte die Anzahl weltweit verlorener Lebensjahre durch chirurgisch behandelbare Erkrankungen gar auf 28%²⁰. Auch die Ergebnisse der systematischen Analyse der „Global Burden of Disease Study 2010“-Daten durch Lozano et al.²¹ bzw. die Quelldaten selbst werden in weitem wissenschaftlichem Konsens dahingehend interpretiert, dass etwa 30% der globalen Krankheitslast auf potenziell chirurgisch behandelbare Erkrankungen zurückgehen^{22,23}.

Der höchste Bedarf an Operationen wird dabei im Bereich traumatischer Verletzungen (45,8 Millionen Operationen aufgrund unbeabsichtigter Verletzungen inklusive Unfällen und Verkehrsunfällen), muskuloskelettaler Erkrankungen (40,5 Millionen Operationen), schwangerschafts-assoziiierter Komplikationen (38,7 Millionen Eingriffe), Erkrankungen der Mundhöhle (35 Millionen Eingriffe) und urogenitaler Krankheiten (33,9 Millionen Operationen) gesehen²⁴. Der globale Bedarf an chirurgischen Eingriffen aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Tumorerkrankungen wird mit 12,1 bzw. 9,7 Millionen Operationen beziffert²⁴. Basierend auf Daten aus 194 WHO-Mitgliedsstaaten wurde das weltweite Volumen an operativen Interventionen für das Jahr 2012 auf knapp 313 Millionen Eingriffe geschätzt²⁵. Gegenüber den zuvor für 2004 berichteten 234,2 Millionen Eingriffen²⁶ ergab sich im 8-Jahres-Intervall ein Anstieg des Operationsvolumens um 33,6%.

Um die mit der alternden Weltbevölkerung und der steigenden Lebenserwartung einhergehende zunehmende Belastung durch chronisch-degenerative Krankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und maligne Neoplasien zu bewältigen, wird erwartet, dass sich der Bedarf an chirurgischen Eingriffen noch einmal verdoppeln bis verdreifachen dürfte²⁷.

Auch in den sich entwickelnden Regionen der Welt wird mit zunehmender Verbesserung der Infrastruktur und des Wohlstandes die Bedeutung übertragbarer (Infektions-)Erkrankungen zugunsten nicht-übertragbarer Erkrankungen zurückgehen²⁸ und im Rahmen dessen der Bedarf an chirurgischen Eingriffen deutlich zunehmen. Hier liegt ein weiterer enormer Wachstumstreiber insbesondere in der Tatsache, dass gegenwärtig schätzungsweise zwei Milliarden Menschen noch immer kaum oder gar keinen Zugang zu chirurgischer Notfall- oder Basisversorgung besitzen, schwerpunktmäßig in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen²⁶. Von den schätzungsweise 234,2 Millionen chirurgischen Interventionen im Jahr 2004 entfielen etwa 75% der Eingriffe auf das wohlhabendste Drittel der Weltbevölkerung, wohingegen nur etwa 4% der Eingriffe auf das ärmste Drittel der Weltbevölkerung zurückgingen²⁶ (Zahlenverhältnisse im Jahr 2012 weitgehend unverändert²⁵). Dass beispielsweise Verletzungen aus Verkehrsunfällen global noch immer zu den häufigsten zehn Todesursachen zählen²⁹ ist Ausdruck dieser Verhältnisse, betrachtet man den Umstand, dass sich knapp 85% aller Verkehrsunfälle weltweit in Entwicklungsländern ereignen³⁰. Gerade in zahlreichen Teilen Afrikas südlich der Sahara sowie in südlichen Regionen Asiens ist die Versorgung mit anästhesiologischem Equipment und chirurgischen Ressourcen noch immer unzureichend^{31–34}. Insgesamt wird der jährliche, unbeglichene Bedarf an zusätzlichen Operationen in Ländern mit geringen und mittleren Durchschnittseinkommen auf 143,1 Millionen Eingriffe geschätzt²⁴.

2.1.4. Die Bedeutung perioperativer Komplikationen

Mit der Zunahme von globalem Bevölkerungsalter, Krankheitslast und Bedarf chirurgischer Eingriffe gewinnen auch operations-assoziierte Komplikationen und ihre Folgen fortwährend an Bedeutung. Postoperative Komplikationen stehen auf der Schattenseite der vielen Millionen durchgeführter chirurgischer Interventionen pro Jahr (hochgerechnet zwischen 220 und 344 Millionen Operationen im Jahr 2015³⁵). Mit einem Auftreten relevanter postoperativer Komplikationen bei etwa 20% aller Patienten^{36–41} sind diese durchaus häufig. Bei zahlreichen operativen Interventionen betragen die Komplikationsraten sogar bis zu 50%^{42–45} und insbesondere große chirurgische Eingriffe („major surgery“) gehen in mehr als der Hälfte der Fälle mit perioperativen Komplikationen einher⁴⁴. Bestehende Schätzungen gehen von einer alterungsbedingten Zunahme der postoperativen Komplikationslast um bis zu 10% jährlich aus⁴⁶.

Nationale Daten zur Häufigkeit von perioperativen Komplikationen mit Todesfolge liegen global nur von wenigen Staaten vor (bis 2016 nur von 28 WHO-Staaten)³⁵. Nur 7 Staaten übermittelten die Daten dabei in der gängigsten Metrik, der 30-Tages-Mortalität³⁵. In verschiedenen Studien wurde die kurzfristige postoperative Mortalität variierend beziffert mit

zwischen 1 und 4%^{37,47-50}. Anhand aller vorliegenden Daten wurden hochrangig publizierte Kalkulationen vorgenommen, denen zufolge das postoperative Versterben innerhalb von 30 Tagen nach erfolgtem Eingriff die dritthäufigste Todesursache weltweit darstellt - direkt nach kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen⁵¹. Mit fortschreitender Besserung der Gesundheitsversorgung und Verfügbarkeit operativer Behandlungen in aufstrebenden Nationen ist global von einer weiteren Zunahme der Gesamtzahl postoperativer Komplikationen auszugehen. Die öffentlich vielfach noch fehlende Sensibilität für das Ausmaß dieser Problematik hat ihr in medizinwissenschaftlichen Kreisen die Bezeichnung als „verborgene Pandemie“ („hidden pandemic“) eingebracht^{52,46,27}. Auch wenn der Begriff „Pandemie“ typischerweise mit übertragbaren Erkrankungen (also infektiologischen Geschehnissen) in Verbindung gebracht wird, so sind die Parallelen zwischen der Begriffsdefinition („Pandemic: An epidemic occurring worldwide, or over a very wide area, crossing international boundaries, and usually affecting a large number of people.“⁵³) und dem Verbreitungsmuster sowie der globalen Bedeutung perioperativer Komplikationen dennoch erkennbar. Neben der Mortalität, welche nur den fatalsten Ausgang perioperativer Komplikationen verkörpert, kommen eine Vielzahl weiterer perioperativer Ereignisse als quantifizierbare und vergleichbare Outcomeparameter in Frage. Hierzu gehören beispielsweise Auftreten, Anzahl und Dauer von Hypotonie-Episoden⁵⁴, die Anzahl an Notfallteam-Einsätzen im stationären Verlauf⁵⁵, der Bedarf nachfolgender erneuter operativer (Revisions-)Eingriffe⁵⁶, die Krankenhausverweildauer⁵⁶⁻⁵⁸, unerwünschte Ereignisse nach der Krankenhausentlassung^{59,60}, und die Häufigkeit des Bedarfs einer stationären Wiederaufnahme⁵⁹⁻⁶¹ nach zuvor bereits erfolgter postoperativer Entlassung ins ambulante Umfeld. Häufig ziehen perioperative Komplikationen auch mittel- bis langfristig Einschränkungen der Alltagsfunktionalität⁶²⁻⁶⁴, Lebensqualität^{62,65-69} sowie eine Reduktion der Lebenserwartung⁷⁰⁻⁷² nach sich. Darüber hinaus führen perioperative Komplikationen zu einer deutlichen Erhöhung von Behandlungskosten⁷³ und damit einhergehend relevanten sozioökonomischen Belastungen⁷⁴. Beispielhaft verdeutlicht wurde das Ausmaß durch eine amerikanische Studie von 75.140 Patientenfällen mit größeren chirurgischen Eingriffen („major surgery“) aus 222 medizinischen Zentren, die nahezu eine Verdreifachung der medizinischen Behandlungskosten (+172%) durch perioperative Komplikationen errechnete⁷⁵. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien, welche ebenfalls mindestens eine Verdopplung der Behandlungskosten im Zuge perioperativer Komplikationen beobachteten^{58,76}.

2.1.5. Strategische Ansätze zur Reduktion perioperativer Komplikationen

Angesichts der dargestellten Tragweite von perioperativen Komplikationen wurden in den vergangenen Jahrzehnten intensive Anstrengungen unternommen, um sowohl die Sicherheit operativer Eingriffe zu optimieren, als auch auf der Patientenseite bestehende präoperative Risikofaktoren zu erkennen und bestmöglich zu modifizieren.

Auf der prozeduralen Seite des operativen Eingriffs war eine entscheidende Weiterentwicklung die Umstellung zahlreicher Eingriffe auf minimalinvasive bzw. laparoskopische Interventionen, um die Patientenbelastung zu reduzieren: Gegenüber offenen Operationsverfahren bieten minimalinvasive Eingriffe regelmäßig bedeutende Vorteile, darunter kleinere Stichinzisionen oder Schnitte⁷⁷, geringere intraoperative Blutverluste^{78,79}, reduzierte postoperative Schmerzen⁷⁸⁻⁸¹ und eine kürzere Krankenhausverweil-^{79,82,83} und Genesungsdauer^{78,80}. Auch konnte für verschiedene Anwendungsgebiete eine relevante Reduktion postoperativer Komplikationen nachgewiesen werden⁸⁴⁻⁸⁶. Ungeachtet dessen behalten offen-chirurgische Interventionsansätze dennoch auch in der Gegenwart weiterhin ihre Relevanz: Trotz intensiver Bemühungen, zahlreiche chirurgische Interventionen auf minimalinvasive oder zwischenzeitlich sogar roboter-assistierte Verfahren umzustellen, besteht noch immer in vielfältigen Bereichen die Unumgänglichkeit offen-chirurgischer Eingriffe – Beispiele hierfür sind der orthopädische Gelenkersatz sowie größere Organ- oder Tumoreingriffe⁸⁶. So wurden beispielsweise im Jahr 2006 in den USA 63% aller gewöhnlichen, elektiven Colon-Operationen weiterhin nicht-laparoskopisch durchgeführt⁸⁴. Auch bleibt es bis heute unvermeidlich, bei einem geringen Prozentsatz aller laparoskopischen Eingriffe im Verlauf aufgrund unvorhergesehener Umstände auf eine offen-chirurgische Operationstechnik zu wechseln^{87,88}. Darüber hinaus stehen den oben genannten Vorteilen minimal-invasiver Verfahren im Vergleich zu offen-chirurgischen Ansätzen auch Nachteile gegenüber: So bedarf es zum Erlernen und der fachgerechteren Durchführung vieler laparoskopischer Techniken einer deutlich intensiveren Ausbildung. In ihrer Publikation stellen Menon et al. beispielsweise für die laparoskopische radikale Prostatektomie fest: „The operation is extremely difficult to learn and therefore is currently performed only at a few centers in the United States, including ours. Our team has performed more than 900 laparoscopic radical prostatectomies and still finds this procedure demanding“⁷⁹ (Übersetzung: „Das Operationsverfahren ist äußerst schwierig zu erlernen und wird daher bislang nur in wenigen Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt, darunter auch in unserem. Unser Team hat bereits mehr als 900 laparoskopische radikale Prostatektomien durchgeführt und findet dieses Verfahren noch immer herausfordernd“). Nicht nur im Vorfeld, sondern auch während laparoskopischen Eingriffen werden Operateure deutlich stärker gefordert als bei offen-chirurgischen Eingriffen, indem laparoskopische Interventionen Operateure höherem mentalen Stress und einem stärkeren Konzentrationsbedürfnis aussetzen^{89,90}. Die stark monitorgebundene Arbeitsweise

und Zweidimensionalität^{89,91} bei herkömmlichen Laparoskopie-Bildschirmen könnte hierzu bedeutend beitragen. Neben diesen Aspekten sind aber auch die kostenseitige Unterlegenheit laparoskopischer Eingriffe⁷⁹ gegenüber offen-chirurgischen Interventionen, die längeren Operationszeiten⁷⁹ sowie die besondere Geräte- und Material-Intensität ganz entscheidende Faktoren, welche die Verbreitung laparoskopischer Eingriffe insbesondere in vielen Entwicklungsländern und aufstrebenden Nationen kurz- bis mittelfristig limitieren dürften.

Auf der Patientenseite stehen die Identifikation und Modifizierung von präoperativen Risikofaktoren im Fokus. Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen das Patientenalter^{92–95}, Geschlecht^{95,96}, Vor- und Begleiterkrankungen^{92–95,97}, labormedizinisch auffällig werdende Organ- oder Gewebefunktionsstörungen^{94,97} (bspw. eine Anämie^{96,98,99}, Elektrolytstörungen⁹⁶ oder eine Serumkreatininelevation⁹⁴), Lebensstil-Faktoren wie Über-¹⁰⁰ oder Untergewicht⁹², Raucherstatus^{92,100}, Alkohol-⁹² oder Drogenabusus. Entscheidend mit dem Auftreten peri- und postoperativer Komplikationen korreliert auch der körperliche Funktionsstatus nach ASA-Klassifikation^{93,95}. Die „American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification“ (ASA) verkörpert eine subjektive Einschätzung des gesundheitlichen Patienten-Gesamtbefindens durch den Anästhesisten und ermöglicht die Einstufung in eine von fünf Kategorien¹⁰¹ (ASA 1= Vollständig gesunder und fitter Patient. ASA 2= Patient mit milder Systemerkrankung. ASA 3= Patient mit schwerer Systemerkrankung. ASA 4= Patient mit schwerer, lebensbedrohlicher Systemerkrankung. ASA 5= Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich keine 24 Stunden überleben wird. Der revidierten ASA Physical Status Classification in ihrer Version von 1963¹⁰¹ wurde 1983 die Stufe ASA 6 für hirntote Organspender hinzugefügt¹⁰²). Ansatzpunkte für prähabilitative Maßnahmen bieten insbesondere modifizierbare Risikofaktoren. Diese sind abzugrenzen von nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für postoperative Komplikationen wie beispielsweise das Alter^{96,103}, Geschlecht⁹⁶ und Ausmaß der chirurgisch zu behandelnden Erkrankung (z.B. Tumorausmaß)¹⁰⁴. Potenziell modifizierbare Risikofaktoren für postoperative Komplikationen sind hingegen Komorbiditäten (darunter, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, COPD, periphere Gefäßkrankheiten, Adipositas¹⁰⁰ und Tumorthistorie)^{92–95,97}, labormedizinisch auffällig gewordene Organ- oder Gewebefunktionsstörungen^{94,97} (u.a. Anämie^{96,98,99}, Elektrolytstörungen⁹⁶ oder Serumkreatininelevation⁹⁴), Mangelernährung^{92,103,104}, Raucherstatus^{92,100,103}, Alkohol-^{92,103} oder Drogenabusus. Auch körperliche Schwäche („frailty“) im Allgemeinen¹⁰⁴ bzw. die funktionelle Abhängigkeit von externer Unterstützung¹⁰³ stellen potenziell modifizierbare präoperative Risikofaktoren dar.

In Abwesenheit belastbarer Daten zur Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren in chirurgischen Patienten belaufen sich Schätzungen auf eine Betroffenheit von etwa einem

Drittel aller Patienten, denen ein operativer Eingriff bevorsteht²⁷. Diese Schätzung erscheint in Anbetracht der Arbeiten von Koch et al¹⁰⁵, Schwegler et al⁴⁵, Dzankic et al¹⁰⁶, Muñoz et al¹⁰⁷ und Mao et al¹⁰⁸ in einer realistischen Größenordnung zu liegen. Dieses Ausmaß begründet die Bedeutsamkeit des in den letzten Jahren zunehmend in das anästhesiologische Blickfeld gerückten Gebietes der Prähabilitation. Die Zielsetzung prähabilitativer Maßnahmen besteht darin, präoperative Risikofaktoren nicht nur vor einer Operation festzustellen und darauf beispielsweise in der Auswahl des Operationsverfahrens zu reagieren bzw. intraoperativ erhöhte Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, sondern die detektierten Risikofaktoren möglichst schon im Vorfeld der Operation günstig zu beeinflussen.

2.2. Prähabilitation

Unter dem 1994 erstmalig eingesetzten Oberbegriff „Fast Track Recovery“¹⁰⁹, beziehungsweise unter der im weiteren Verlauf gebräuchlicher verwendeten Bezeichnung „Enhanced Recovery After Surgery“¹¹⁰, wurden verschiedenste, meist multimodale und interdisziplinäre Ansätze entwickelt, um das Patienten-Outcome zu verbessern, die Patientenregeneration nach operativen Eingriffen zu beschleunigen und die postoperativen Krankenhausverweildauern zu reduzieren¹¹⁰. Zu den bedeutungsvollsten intra- und unmittelbar postoperativen evidenz-basierten Maßnahmen zur Reduktion von perioperativen Komplikationen, Krankenhausverweildauern und -wiederaufnahmeraten sowie Gesundheitskosten im Ganzen zählen hierbei neben minimal-invasiven Operationstechniken ein balanciertes perioperatives Volumenmanagement, und postoperativ eine multimodale Schmerztherapie, Frühmobilisation und ein frühzeitiger Kostenaufbau^{110,111}. In der jüngeren Vergangenheit hat dieser Optimierungsansatz eine Erweiterung auf die präoperative Phase erfahren. Maßnahmen zur präoperativen Verbesserung des körperlichen Allgemeinzustandes, des Trainings- und Ernährungsstatus sowie der Reduktion perioperativer Risikofaktoren haben zunehmend den Begriff „Prähabilitation“ geprägt. Dieser beschreibt die Zielsetzung, Patienten im Vorfeld des elektiven chirurgischen Eingriffs für diesen physisch, nutritiv und psychomental vorzubereiten („fitter zu machen“), um die postoperative Regeneration und Rehabilitation zu beschleunigen^{27,112}. „Prähabilitation ist eine Strategie zur Einleitung des Rehabilitationsprozesses noch vor dem Geschehnis der Operation“ (Originalzitat: „Prehabilitation is a strategy to begin the rehabilitation process before surgery, [...]“) schreiben Wynter-Blyth et Moorthy prägnant zusammenfassend¹¹³ und beschreiben dabei ähnlich wie Schier et al²⁷ den Chancenreichtum des präoperativen Zeitfensters („window of opportunity“). Die in Studien untersuchten Gegenmaßnahmen zur Modifizierung oben benannter präoperativer Risikofaktoren umfassen abseits von pharmakotherapeutischen Ansatzpunkten in erster Linie Maßnahmen aus drei verschiedenen Kategorien: Erstens verschiedene Formen sportlich-körperlicher Aktivierung¹¹⁴⁻¹²⁹, zweitens Ernährungs- und

Nahrungsergänzungsmittelstrategien^{117,118,120,123,124,126,128,129}, sowie drittens psychomentale Unterstützungsmaßnahmen^{118,120,123,124,126,129}. Je nach Uni- oder Multimodalität des projektspezifisch verwendeten Studiendesigns kommen dabei Prähabilitationsansätze aus einer oder mehrerer dieser drei Kategorien zum Einsatz²⁷. In den nachfolgenden Kapiteln werden alle drei Kategorien näher beleuchtet. Die gegenwärtig insgesamt (und auch für diese Dissertationsarbeit) bedeutendste Prähabilitationsmaßnahmenkategorie - das präoperative Training - wurde hierbei im Sinne des strukturellen Kapitelaufbaus und der inhaltlichen Abfolge bewusst abschließend in diese Kapitelfolge eingeordnet.

2.2.1. Prähabilitativer Einsatz von Ernährungsstrategien und -supplementierungen

Eine intensive wissenschaftliche Untersuchung von Ernährungs- und Nahrungsergänzungsmittelstrategien erfolgte in der Vergangenheit insbesondere bei Patienten mit größeren gastrointestinalen und/oder Tumor-Operationen. Gerade in diesen zwei Patientenkollektiven mit ohnehin bereits größtem Risiko (gemäß Literaturangaben etwa 65%¹³⁰⁻¹³²) für eine Mangelernährung als Ausgangssituation bei Krankenhausaufnahme oder unter iatrogenem Einfluss¹³⁰⁻¹³², besteht auch perioperativ das höchste Mangelernährungsrisiko^{130,133,134}. Im gesamt-chirurgischen Patientenkollektiv wurde der Anteil an bei Krankenhausaufnahme mangelernährten Patienten mit 55% beziffert¹³² und entspricht dabei einem vergleichbar großen Anteil wie die Quote an kritisch kranken intensivstationären, chirurgischen Patienten, welche iatrogen eine nicht kalorien- und proteinbedarfsdeckende Ernährung erhält¹³³. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund der erhöhten Komplikationsraten¹³⁵, Vergesellschaftung mit Sarkopenie¹³⁶ und körperlicher Gebrechlichkeit („frailty“)¹³⁶, Mortalitätsrisiken¹³⁷ und Krankenhausverweildauern¹³⁷ sowie -behandlungskosten¹³⁸ wurden jüngst die Leitlinien der ‚European Society for Clinical Nutrition and Metabolism‘ (ESPEN)¹³⁹ zur Bekräftigung der Bedeutung von Patienten-Screening, -Monitoring und Optimierung hinsichtlich des modifizierbaren Risikofaktors Mangelernährung hervorgebracht.

Konkret umfassen die in Studien zur Prähabilitation eingesetzten Ernährungs- und Nahrungsergänzungsmittelkonzepte eine professionelle Ernährungsberatung^{117,118,120,123,124,126,128} (ggf. auch mit Vermittlung weiterer Lebensstiloptimierungsstrategien wie z.B. dem Rauchverzicht¹²³ oder der Reduktion des Alkoholkonsums^{118,123}), eine gewichtsadaptiert adäquate Kalorienzufuhr^{117,126} (bei Kaibori et al beispielsweise durchschnittlich 25 Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht¹¹⁷) sowie Proteinzufuhr (orientiert an den ESPEN-Empfehlungen von 1,2 Gramm Proteineinnahme pro Kilogramm Körpergewicht¹³⁹ wurde in mehreren Studien die Ernährung bei Minderzufuhr bedarfsentsprechend mit Whey-Protein supplementiert^{118,120,124}), eine kontrollierte

Natriumchloridaufnahme (via Speisesalz)¹¹⁷, eine bedarfsgerechte Eisensubstitution¹²³ und/oder eine Vitaminsupplementierung¹²⁸. Die Prähabilitationsregime umfassten in den zitierten Studien eine Ernährungsoptimierung über zwei¹²⁶ bis vier^{117,120,124} Wochen präoperativ, sowie teilweise (aber nicht zwingend¹²⁶) postoperativ über weitere acht Wochen^{120,124} bis hin zu sechs Monaten¹¹⁷.

2.2.2. Prähabilitativer Einsatz von psychomentalen Stressbewältigungsstrategien

Zur psychomentalen Vorbereitung von Patienten auf bevorstehende chirurgische Eingriffe kamen in Studien vorrangig angstlösende Entspannungstechniken^{118,120,124,126,129} (meist mittels Atemübungen^{118,120,124} und Visualisierungstechniken^{120,124,126}) zum Einsatz. Häufig wurden diese im Rahmen einer einmaligen 60-^{120,124} bis 90-minütigen¹¹⁸ präoperativen Sitzung durch einen professionellen Psychologen bzw. Psychotherapeuten^{118,120} (manchmal auch nur durch ein speziell geschultes Mitglied des Studienteams¹²⁴) vermittelt und anschließend mithilfe eines ausgehändigten Audio-Guides^{118,120,124,126} zu Hause eigenständig regelmäßig weitergeführt.

2.2.3. Prähabilitative Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch präoperatives Training

Körperliche Inaktivität ist ein weltweit verbreitetes Phänomen, welches mit steigendem Alter zunimmt und in den USA sowie einigen westlichen Ländern nahezu die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung betrifft¹⁴⁰. Hierdurch wird der mit zunehmendem Alter ohnehin erfolgende Rückgang der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit¹⁴¹ weiter aggraviert¹⁴². Entsprechend weisen auch Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, häufig eine reduzierte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit auf – insbesondere im höheren Alter^{143,144}. Gleichzeitig stellt allerdings gerade die körperliche Leistungsfähigkeit einen entscheidenden Prädiktor für den peri- und postoperativen Verlauf dar^{145–148}.

Maßgebliche Kennzahlen zur Bemessung der körperlichen Leistungsfähigkeit stellen die maximale Sauerstoffaufnahme sowie die anaerobe Schwelle dar.

Die anaerobe Schwelle bezeichnet dabei den Punkt, an dem eine Dauerbelastung in gleichbleibender Intensität nur noch über die Hinzunahme sauerstoffunabhängiger („anaerober“) Energiebereitstellungsprozesse aufrechtzuerhalten ist¹⁴⁹, aber die Produktion und Elimination von Laktat im Blut sich noch die Waage halten¹⁵⁰. Eine Bestimmung der

anaeroben Schwelle ist mittels Blutlaktatmessungen oder Atemgasanalysen möglich¹⁵¹. Typischerweise ist eine zumindest kurzfristige Belastung über die anaerobe Schwelle hinaus möglich, die dann mit einem weiteren Anstieg der Sauerstoffaufnahme einhergeht. Das Ausmaß dieses Anstiegs der Sauerstoffaufnahme ist physiologisch limitiert und erreicht an einem bestimmten Punkt ein Plateau, welches man als „maximale Sauerstoffaufnahme“ ($\dot{V}O_2\text{max}$) bezeichnet¹⁵². Individuell kann allerdings bereits vor Erreichen dieses Sauerstoffaufnahmeplateaus eine Erschöpfung durch die Belastung eintreten – die bis dato höchste erreichte Sauerstoffaufnahme im Verlauf der Belastung bezeichnet man dann als „Spitzen-Sauerstoffaufnahme“ ($\dot{V}O_2\text{peak}$)¹⁵².

Exemplarisch zeigte beispielsweise die Metaanalyse von Benzo et al., dass eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme bei lungenchirurgischen Patienten statistisch signifikant mit dem vermehrten Auftreten perioperativer Komplikationen assoziiert ist¹⁵³. Bei Patienten mit größeren thorakalen und abdominalen Eingriffen zeigt sich allgemein ab einer maximalen Sauerstoffaufnahme unter 15 ml/min/kg bzw. einer anaeroben Schwelle von weniger als 11 ml/min/kg ein deutlich vermehrtes Aufkommen postoperativer Komplikationen^{154–157}. Intensiv wurden die Zusammenhänge zwischen präoperativer körperlicher Leistungsfähigkeit und postoperativem Outcome auch für tumorchirurgische Eingriffe untersucht. Hier waren in einer Metaanalyse von 52 Studien und insgesamt 10.030 Patienten niedrigere präoperative $\dot{V}O_2\text{peak}$ -Werte signifikant häufiger mit postoperativen Komplikationen (im Speziellen auch pulmonalen, kardiopulmonalen und kardiovaskulären Komplikationen), einem erhöhten Komplikationsausmaß und einer gesteigerten Mortalität im stationären Verlauf vergesellschaftet¹⁵⁸. Ein vergleichbarer Trend zeigte sich für das vermehrte Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen, einem erhöhten Komplikationsausmaß und einer gesteigerten Mortalität im stationären Verlauf bei Patienten mit niedrigeren präoperativen anaeroben Schwellenwerten¹⁵⁸. Zusätzlich waren präoperative $\dot{V}O_2\text{peak}$ - und anaerobe Schwellenwerte in weiteren Metaanalysen mit der Häufigkeit ungeplanter Intensivstationsaufenthalte¹⁵⁹, der Krankenhausverweildauer¹⁶⁰ sowie dem 1-Jahres-Überleben¹⁵⁹ assoziiert.

Präoperatives Training ist nicht nur dazu in der Lage, die körperliche Leistungsfähigkeit vor dem operativen Eingriff zu steigern^{119,121,122,125,161,162}, sondern kann auch effektiv postoperative pulmonale Komplikationsraten^{163,164} sowie die Krankenhausverweildauer^{163–165} reduzieren. Allerdings herrscht in der konkreten Ausgestaltung der präoperativen Trainings-Regime noch immer ausgeprägte Heterogenität. Zur strukturierten Trainingscharakterisierung wird die Orientierung an den FITT-Prinzipien¹⁶⁶ (Frequency: Trainingshäufigkeit, Intensity: Trainingsintensität, Time: Trainingsdauer, Type: Trainingsform) empfohlen. In Betrachtung der FITT-Komponente „Trainingsform“ („Training type“) wurden in vorangegangenen Prähabilitationstrainingsstudien verschiedene Formen von aerobem Ausdauertraining^{114–}

^{120,124,126,129,167}, gemischt aerob-anaerobem hochintensivem Intervalltraining^{122,123,125}, Krafttraining^{115,116,118,124,129,167} und Atemmuskulaturtraining¹¹⁶ sowohl einzeln^{114,117,120,122} als auch in variierenden Kombinationen^{115,116,118,124,129} eingesetzt. Die Trainingshäufigkeiten variierten zwischen täglichen^{114,115,128} (in einer Prähabilitationsstudie gar zweimal täglichen¹⁶⁷) und einmal wöchentlichen Trainingseinheiten¹²³, wobei mehrheitlich zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche durchgeführt^{116–122,125–127,129,162} wurden. Die angestrebten Trainingsintensitäten lagen bei Ziel-Herzfrequenzen in Höhe der Ruheherzfrequenz zuzüglich zwischen 40%^{114,120} und über 85% der Herzfrequenzreserve¹²² (die Herzfrequenzreserve errechnet sich aus dem Maximalpuls – häufig spiroergometrisch gemessen oder mittels Karvonen-Formel kalkuliert¹⁶⁸ – abzüglich dem Ruhepuls¹⁶⁶). Die Kenngröße, welche zur Definition, Festlegung und Steuerung der Trainingsintensität herangezogen wurde, variierte dabei studienspezifisch auch zwischen Maßen wie beispielsweise der Herzfrequenzreserve^{114,120}, der maximalen Herzfrequenz^{116,118,119}, der spiroergometrisch festgestellten anaeroben Schwelle¹¹⁷ bzw. Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{peak}$)¹²², oder der subjektiv empfundenen Trainingsintensität nach Borg-Skala¹²⁹. Je Trainingseinheit wurden 20¹¹⁸ bis 60 Minuten^{116,117,124,128} veranschlagt. Über die Komponenten der FITT-Prinzipien hinaus ergeben sich Unterschiede der angewandten Prähabilitationsprogramme in der Prähabilitationsprogrammdauer, Trainingssupervision und dem Durchführungsort. So erstreckten sich die Prähabilitationsprogramme typischerweise über vier Wochen^{114,117,119,120,122,124}, in einzelnen Fällen aber auch über lediglich zwei^{116,126} oder bis zu neun Wochen¹¹⁵. Zusätzliche Besonderheiten etablierten Ausania et al¹²⁸ mit einem zuerst fünftägigen angeleiteten Training in der Klinikambulanz und anschließend häuslich fortgeführtem eigenständigem Training bzw. Jensen et al¹⁶⁷ mit einer Kombination aus zweiwöchigem Prähabilitationsprogramm und postoperativer Trainingsfortführung im Rahmen eines „Posthabilitationsprogramms“. Die Durchführung der meisten publizierten Prähabilitationsprogramme erfolgte entweder am Krankenhaus^{116,122,162} oder patienteneigenständig zu Hause^{114,115,117,118,120,126,129,167}. Bei Barberan-Garcia et al¹²³ kamen gemeinschaftliche Gruppentrainings („community-based exercise“) zum Einsatz. Mehrheitlich im Zusammenhang mit dem Durchführungsort erfolgten die Trainingseinheiten mit oder ohne Trainingssupervision.

Insgesamt besteht auch nach Durchführung der erörterten Studien sowie den zwischenzeitlich publizierten ersten klinischen Handlungsempfehlungen zur Durchführung präoperativer Trainingsprogramme („Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery“)¹⁶⁹ kein abschließender Konsens hinsichtlich des optimalen Trainingskonzepts zur Prähabilitation.

2.3. Endotheliale Progenitorzellen

Beeinträchtigungen der Blutzirkulation¹⁷⁰ und Blutbildung¹⁷¹ stehen in engem Zusammenhang mit einer Verschlechterung postoperativer Ergebnisse. So zeigte sich beispielsweise für Patienten mit größeren nicht-kardialen operativen Eingriffen im Falle einer präoperativen Anämie eine signifikant gesteigerte 30-Tages-Morbidität und -Mortalität¹⁷¹. Über Erythrozyten hinaus haben neuere Forschungserkenntnisse auch weitere zirkulierende Blutzelllinien mit Einflüssen auf postoperative Komplikationsraten in Verbindung gebracht¹⁷². In den besonderen Fokus gerückt sind dabei Endotheliale Vorläuferzellen („Endothelial Progenitor Cells“, oder abgekürzt EPC)¹⁷².

2.3.1. Bedeutung und Funktion endothelialer Progenitorzellen

Die wissenschaftliche Erstbeschreibung Endothelialer Progenitorzellen (EPC) geht zurück auf eine 1997 publizierte Arbeit von Asahara et al¹⁷³. Mit dem Vorwissen, dass der Zelloberflächenmarker CD34 typischerweise auf sämtlichen hämatopoetischen Stammzellen exprimiert wird, aber im Zuge der Zellausreifung verloren geht^{174,175} – ähnlich wie es auch für den zelloberflächlich exprimierten „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF)-Rezeptor 2 (auch unter den Bezeichnungen Flk-1 im Mausmodell bzw. KDR im humanen Organismus firmierend sowie als CD309 katalogisiert) gilt^{176,177} – und beide Oberflächenmarker (CD34 und VEGFR2) sowohl durch hämatopoetische Stammzellen als auch endotheliale Zellen (CD34 insbesondere auf aktivierten Endothelzellen, z.B. im Rahmen der Organentwicklung, von Wundheilung oder Tumorwachstum¹⁷⁸) exprimiert werden^{173,176,178–180}, wurde auf der Suche nach mutmaßlichen endothelialen Vorläuferzellen gezielt menschliches Blut auf zirkulierende Zellen mit dieser Markerkonstellation (CD34+/- VEGFR2+) untersucht. Die tatsächlich gefundenen und isolierten Zellen wurden weiteren Untersuchungen unterzogen und ließen in vitro eine Differenzierung zu reifen Endothelzellen¹⁸¹ sowie in vivo (im Maus- und Kaninchenmodell der Hinterlauf-Gefäßischämie) eine Ansiedlung an Orten mit aktiv stattfindender Angiogenese nachvollziehen¹⁷³. Neben der oben genannten Oberflächenmarkerkonstellation zur durchflusszytometrischen Charakterisierung etablierten sich weitere Merkmale von EPC als kennzeichnende Charakteristika: Hierzu zählen einerseits der EPC-Phänotyp in Kultur, welcher häufig durch die Kombination aus CD31-Oberflächenmarkerexpression, AcLDL-Aufnahme (AcLDL = „Acetylated Low Density Lipoprotein“) und Bindung von Lektin (UEA-1 = „Ulex europaeus agglutinin“) definiert wird¹⁸², sowie andererseits die Fähigkeit, in kollagenbeschichteten Kunststoffschalen mit Wachstumsmedium ausreifende Endothelzellkolonien auszubilden^{183,184}.

Weitere Asahara et al nachfolgende Publikationen bekräftigten den Zusammenhang zwischen EPC und Gefäßersatz¹⁸⁵, -regeneration und -neubildung (Angiogenese und

Neovaskularisation)^{186–189}. Diese funktionelle Bedeutsamkeit verlieh EPC in den letzten Jahren besondere wissenschaftliche Aufmerksamkeit als Ansatzpunkt für zelluläre Therapien in der Behandlung von endothelialer Dysfunktion^{190,191}, kardiovaskulären Erkrankungen^{190,192–195}, Ischämien^{188,196,197} und Tumorerkrankungen^{198–200}.

Maßgeblich erschwert wurde der wissenschaftliche Fortschritt auf diesem Gebiet über viele Jahre durch uneinheitliche Nomenklaturen, Zell-Definitionen und -charakterisierungen¹⁸².

Nach heutigem Kenntnisstand fallen unter den ursprünglichen Überbegriff „endothelialer Progenitorzellen“ zwei wesentliche, in einigen Charakteristika differierende, Zellpopulationen^{182,201}: Nach ihrem Erscheinen in der Zellkultur unterscheidet man²⁰² „early EPC“ (zellkulturelle Entwicklung nach 4-7 Tagen²⁰¹; Vermehrungshöhepunkt nach 2-3 Wochen²⁰²) und „late EPC“ (zellkulturelle Entwicklung nach 2-3 Wochen^{201,203}; Vermehrungshöhepunkt nach 4-8 Wochen²⁰²). Early EPC (deren Zelllinie literaturabhängig auch als „myeloid angiogenic cells“ [MACs], „circulating angiogenic cells“ [CACs], „pro-angiogenic hematopoietic cells“ [PACs], „Colony forming unit-Hill EPC“ [CFU-Hill], „early outgrowth EPC“, „hematopoietic EPC“, „small EPC“ oder „myeloid EPC“ bezeichnet wurde¹⁸²) weisen typischerweise eine spindelförmige zellkulturelle Zellmorphologie auf²⁰¹ und sind durch eine CD31⁺^{182,201,204}/CD34⁺²⁰⁵/VEGFR2⁺^{204,205}/CD133⁺^{204,205} durchflusszytometrische Signatur gekennzeichnet, wohingegen late EPC (deren Zelllinie literaturabhängig auch als „endothelial colony forming cells“ [ECFCs], „outgrowth endothelial cells“ [OECs], „blood outgrowth endothelial cells“ [BOECs], „endothelial outgrowth cells“ [EOCs], „late outgrowth EPC“, „non-hematopoietic EPC“ oder „large EPC“ bezeichnet wurde¹⁸²) in der Zellkultur pflastersteinförmig in Erscheinung treten²⁰¹ und die Oberflächenmarkerkonstellation CD31⁺^{182,204,205}/CD34⁺^{182,204,206}/CD133⁻/VEGFR2⁺^{182,204,205}/VWF⁺^{182,204–206}/E-cadherin⁺^{182,205,206} exprimieren. Einen detaillierteren Überblick über die durchflusszytometrische Signatur endothelialer Vorläuferzellen gibt Kapitel „2.3.2 Immunphänotypische Charakterisierung endothelialer Progenitorzellen“.

Mittlerweile besteht zunehmende Evidenz dahingehend, dass early EPC und late EPC im komplexen Zusammenspiel²⁰⁷ verschiedener Zellen, Zytokine und molekularer Signaltransduktoren (bis hin zu Transkriptionsfaktoren wie beispielsweise HIF-1²⁰⁸, und Mikropartikeln bzw. -vesikeln, welche DNA, RNA oder miRNA enthalten können²⁰⁷) zum Erhalt von Gefäßstrukturen sowie zur Erwirkung endothelialer und vaskulärer Regeneration unterschiedliche bedeutende Rollen einnehmen. Early EPC tragen hierzu über die nahezu exklusive parakrine Sekretion multipler pro-angiogener Faktoren (HGF^{209,210}, IGF-1²⁰⁹, IL10²⁰⁹, CXCL12²⁰⁹, CXCL16²⁰⁹, CCL3²⁰⁹, CCL4²⁰⁹ und CCL18²⁰⁹,) bei. Darüber hinaus setzen sie Wachstumsfaktoren wie VEGF^{202,210}, G-CSF²¹⁰, GM-CSF²¹⁰, IL2²⁰⁹ und IL8^{202,209} frei. Teile der Wissenschaft gehen davon aus, dass early EPC - insbesondere Subpopulationen mit

Expression des Leukozytenmarkers CD45 - aus dem Knochenmark abstammenden hämatopoetischen Zelllinien zuzurechnen sind, welche zwar (hämatopoetische) Zellkolonien entwickeln können, aber weder zellkulturell ausreifende Endothelzellen noch Blutgefäßformationen hervorbringen können^{211,212}. Im Gegensatz zu early EPC weisen late EPC eine höhere Proliferationskapazität²¹³ und die Fähigkeit röhrenförmige Strukturen^{213,214} (potenzielle spätere Blutgefäße) auszubilden auf. Zusätzlich unterstreichen phänotypische Charakteristika von late EPC ihr endothelnahes und integratives Wirken. Als Beispiel kann die vermehrte Expression²⁰² des dezidiert in der Adhäsion und Verankerung von Endothelzellen untereinander fungierenden²¹⁵ „vascular endothelial cadherin“ (VE-cadherin) dienen, welche die Beteiligung von late EPC in der Überbrückung und Regeneration von Endotheldefekten unterstreicht. Verschiedene Untersuchungen legten nahe, dass late EPC ausreifende Endothelzellen hervorbringen können^{173,216}.

2.3.2. Immunphänotypische Charakterisierung endothelialer Progenitorzellen

Seit der Erstbeschreibung endothelialer Vorläuferzellen durch Asahara et al¹⁷³ wurde eine Vielzahl an Oberflächenmarkerkonstellationen mit EPC in Verbindung gebracht und publiziert. Im Ursprung basierte die Definition dieser Zellpopulation auf einer Positivität für den Stamm- und Vorläuferzellmarker²¹⁷ CD34 sowie den Endothelzellmarker²¹⁷ „Vascular endothelial growth factor“-Rezeptor 2¹⁷³. Die Auswahl des Oberflächenmarkers CD34 bei der Suche nach zirkulierenden Zellen mit gefäß- und endothelregenerativem Potential erfolgte auf Basis der bestehenden wissenschaftlichen Evidenz der CD34-Expression auf sowohl Endothelzellen als auch menschlichen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (bei Letzteren wird die CD34-Positivität sogar als Leitmerkmal zur Zellseparation im Rahmen von Stammzelltransplantationen klinisch herangezogen)²¹¹. Aufgrund der jedoch begrenzten Spezifität von CD34 (CD34 wird ebenfalls von zahlreichen weiteren Zellreihen mit mesodermalem Ursprung wie beispielsweise mesenchymalen, fibroblastischen und epithelialen Zellen exprimiert²⁰⁴) und VEGFR2 (VEGFR2-Expression findet sich vielfältig auf Blut-, Endothelzellen und Zellen des kardialen Gewebes²¹¹) wurden im Verlauf weitere Oberflächenmarker zur präziseren Charakterisierung endothelialer Progenitorzellen hinzugezogen. Als Abgrenzungsmerkmal gegenüber reifen Endothelzellen führten Peichev et al. im Jahr 2000 die Hinzunahme des Oberflächenmarkers CD133 ein¹⁸³. Während sich im menschlichen peripheren Blut zu einem Anteil von 2% Zellen fanden mit Koexpression von CD34+/VEGFR2+ und CD133+, wiesen untersuchte reife Endothelzellen aus menschlichen Umbilikalvenen keine CD133-Expression auf¹⁸³. In Zusammenschau mit dem Nachweis CD34+/VEGFR2+/CD133-positiver Zellen auf der luminalen Oberfläche von linksventrikulären Herzunterstützungssystemen in vivo bei Herzinsuffizienzpatienten¹⁸³ festigte sich das Bild

zirkulierender EPC verknüpft mit diesem Immunphänotyp (CD34+/VEGFR2+/CD133+). Verschiedene Publikationen unterstrichen darüber hinaus die hohe Proliferationskapazität CD34/CD133-koexprimierender (VEGFR2+/-) Zellen und ihre Fähigkeit Endothelzellkolonien in Zellkultur auszubilden^{181,183,218}. Während in Unterscheidung zwischen „early EPC“ und „late EPC“ erstere in der Literatur weitgehend einstimmig als CD133+ beschrieben werden, finden sich bezüglich der late EPC heterogene Beschreibungen als CD133+^{201,219} oder CD133-^{204,205}. Als naheliegende Erklärung für diese Heterogenität kommt im Wissen um den CD133-Verlust reifer Endothelzellen²⁰⁵ a.e. der Reifegrad der jeweils projektindividuell betrachteten Zellpopulationen in Betracht.

Entsprechend ihrer Einordnung als „hematopoietic EPC“ definierten Medina et al.¹⁸² early EPC als positiv für den Leukozytenmarker²¹⁷ CD45 sowie den Monozytenmarker²²⁰ CD14 – im Gegensatz beispielsweise zu Hirschi et al.²⁰⁴, die auch CD45-/CD14- Subpopulationen mit ansonsten passenden Immunphänotypen der Gruppe der early EPC zurechneten. Im Einklang mit ihrer Einordnung als endothelnähere Zelllinie¹⁸² und der für Endothelzellen nicht typischen Expression von CD45²²¹ oder CD14, wurden late EPC als CD45-/CD14- beschrieben^{182,220}. Sowohl für early EPC^{182,201,204} als auch für late EPC^{81,203,204} wurde bereits früh die Expression des Oberflächenmarkers CD31 (welcher als Interaktionsmediator zwischen Endothelzellen und Leukozyten bzw. Thrombozyten sowohl von Endothel- als auch Blutzellen exprimiert wird²²²) konstatiert und als zentrale Kennzeichnung endothelialer Progenitorzellen in Zellkultur genutzt¹⁸². Als weiterer Endothelzellmarker^{217,220} kam in einigen Arbeiten^{223,224} zusätzlich CD146 zum Einsatz (Expression lediglich auf late EPC, nicht aber auf early EPC²²³). Auch CD105, CD144, von-Willebrand-Faktor, endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase („higher eNOS“), der Angiopietin-1-Rezeptor „Tie-2“ und „vascular endothelial cadherin“ (VE-cadherin) gehören zu den endothelzell-typischen Antigenen, die exprimiert durch late EPC beschrieben wurden^{219,220}. Early EPC wurden in der Literatur seltener auch durch die begleitende Expression von CD115^{186,204} bzw. des hämatopoetischen Stammzellmarkers CD117^{225,226} charakterisiert.

2.3.3. Mobilisation endothelialer Progenitorzellen

Alle bedeutenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen treten vergesellschaftet mit einer Dysfunktion des Gefäßendothels auf^{190,227}. Die endotheliale Dysfunktion gilt dabei als prädiktiver Risikofaktor für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse^{185,228–231} und postoperative Komplikationen²³¹. Zudem ist sie entscheidend involviert in die Entstehung einer Sepsis²³² und gilt als Prädiktor für ein drohendes Organversagen^{233,234} und die Mortalität²³³ im Rahmen einer Sepsis.

Das Bestehen einer endothelialen Dysfunktion²³⁵, vaskulären Erkrankung^{236,237} oder von Risikofaktoren^{185,238,239} für eine vaskuläre Erkrankung ist ebenso wie die Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren²³⁷ eines Patienten invers korreliert mit der Anzahl^{185,237,239} und Funktionsfähigkeit^{236–238} zirkulierender EPC in der peripheren Blutbahn. Verstärkend kommt hinzu, dass selbst ohne das Vorliegen einer Gefäßerkrankung die Anzahl an peripher zirkulierenden EPC mit zunehmendem Alter abnimmt²⁴⁰. Auch wenn für die beobachtbare Assoziation zwischen endothelialer Dysfunktion und beeinträchtigter Verfügbarkeit an zirkulierenden EPC nicht abschließend geklärt ist, ob es sich um ein Epiphänomen oder einen Kausalzusammenhang handelt¹⁷², bieten die endothelialen Progenitorzellen in ihrer Schlüsselposition hiermit einen hochattraktiven Ansatzpunkt für Strategien zur therapeutischen Intervention und Mobilisation, um einer endothelialen Dysfunktion und ihren Folgeerscheinungen entgegenzuwirken. Unterstützt wird diese Herangehensweise durch die Beobachtung einer Steigerung zirkulierender EPC-Zahlen in kritisch kranken Patienten mit Pneumonien²⁴¹, akutem Lungenversagen²⁴² („acute lung injury“) und Sepsis²⁴³, deren Ausmaß signifikant mit dem funktionellen Outcome²⁴¹ und der Überlebenschance^{242,243} korreliert.

Verschiedene Einflussfaktoren und Maßnahmen erwiesen sich bis dato als effektiv hinsichtlich ihrer Mobilisation von zirkulierenden EPC. Als erste Gruppe sind hier verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine, darunter VEGF¹⁸⁷, GM-CSF¹⁸⁹, G-CSF^{193,244}, Erythropoietin²⁴⁵, Plazenta-Wachstumsfaktor („Placental growth factor“)²⁴⁶ und Angiopoietin-1²⁴⁷, zu nennen. Über den rein quantitativen Effekt hinaus konnten auch relevante funktionelle Verbesserungen nachgewiesen werden, wie z.B. eine Förderung der Hinterlauf-Neovaskularisation in Kaninchen mit Hinterlaufischämien durch GM-CSF-Applikation¹⁸⁹ oder eine 68%-ige Reduktion der myokardinfarkt-assoziierten Mortalität im Rattenmodell nach vorangegangener EPC-Stimulation mittels G-CSF und dem Stammzellfaktor SCF²⁴⁸. Auch hormonelle Einflüsse, vermittelt durch Östrogene, welche über antiapoptotische Effekte die Anzahl an EPC steigern und damit die Gefäßregeneration verbessern können, wurden gezeigt²⁴⁹.

Den zweiten Ansatzpunkt zur Mobilisation zirkulierender EPC bieten Pharmakotherapeutika. Als prominenteste Beispiele stehen hier Statine, Antihypertensiva und Antidiabetika im Vordergrund. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) konnten vielfach eine Steigerung der Anzahl an zirkulierenden EPC^{250–257} und ihrer Funktionalität²⁵⁰ induzieren. Ebenso gelang eine Steigerung der Anzahl an zirkulierenden EPC und ihrer Funktionalität unter Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie (Sartane) - sowohl im Tiermodell (Ratte)^{258–260} als auch beim Menschen mit²⁶¹ oder ohne²⁶² kardiovaskulärer Vorerkrankung. Positive Effekte ließen sich auch für weitere Antihypertensiva (ACE-Hemmer^{263,264} und Calciumkanalblocker^{265,266}) im Einsatz beim Menschen nachweisen. In der Gruppe der Antidiabetika wurden positive

quantitative und funktionelle Auswirkungen auf EPC für Metformin²⁶⁷, Pioglitazon^{268–271} und Sitagliptin²⁷² berichtet. In direkter Gegenüberstellung zu Metformin erzielten Pioglitazon²⁷¹ und Sitagliptin²⁷² dabei jeweils überlegene Effekte.

Als dritter entscheidender Stimulus für die Mobilisation endothelialer Vorläuferzellen hat sich körperliches Training erwiesen. Bereits 2003 berichteten Rehman et al.²¹⁰ von einer Vervielfachung zirkulierender EPC nach einmaliger erschöpfender körperlicher Belastung bei Gesunden. Abseits von Gesunden und trainierten Athleten²⁷³ identifizierte eine systematische Literaturrecherche²⁷⁴ 2013 13 wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Einsatz eines körperlichen Trainings zur Mobilisation endothelialer Progenitorzellen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronischer Herzinsuffizienz sowie stattgehabtem akutem Koronarsyndrom oder einem vorangegangenen kardiochirurgischen Eingriff. Mehrheitlich untersuchten die Studien verschiedene aerobe Trainingsprogramme (Intensitätsbereich überwiegend zwischen 75% und 85% der maximalen Herzfrequenz bzw. 60%-70% der Spitzen-Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_{2peak}$) mit täglichem²⁷⁵ bis zweimal wöchentlichem²⁷⁶ Training à 20 Minuten²⁷⁵ bis 60 Minuten²⁷⁷ über einen Gesamtzeitraum von zwei Wochen²⁷⁸ bis sechs Monaten^{276,277}. Ein Großteil der Studien^{257,275,276,279–281} konnte eine signifikante Mobilisation zirkulierender EPC zeigen. Im Kontext einer präoperativen Patientenoptimierung (Prähabilitation) wurde der Trainingseinfluss auf die Anzahl zirkulierender EPC allerdings bislang nur einmalig durch Schier et al. unter Anwendung einer einmaligen körperlichen Maximalbelastung untersucht¹⁷².

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, dass das Konzept der Prähabilitation eine effektive und sinnvolle Maßnahme zur präoperativen Optimierung von Patienten vor großen Eingriffen darstellt und, dass sich endotheliale Progenitorzellen (welche für vielfältige Prozesse im Rahmen von Gefäßhalt, -regeneration, Angiogenese und Neovaskularisation eine zentrale Rolle spielen) durch eine einmalige körperliche Maximalbelastung in die periphere Blutzirkulation mobilisieren lassen¹⁷². Ziel dieser klinisch-experimentellen Dissertationsarbeit ist es, erstmalig die klinische Anwendbarkeit eines vierwöchigen Prähabilitationsprogramms mit intensitätsreduziertem Training und dessen Auswirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit und zelluläre Effekte (Mobilisation endothelialer Progenitorzellen) zu untersuchen. Hierzu wird im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, klinischen Machbarkeitsstudie die Hypothese untersucht, dass ein vierwöchiges Prähabilitationsprogramm mit aerobem Intervalltraining präoperativ durchführbar ist, die körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen anhand der anaeroben Schwelle und Spitzen-Sauerstoffaufnahme) steigert (primärer Endpunkt) und die Anzahl an endothelialen Vorläuferzellen im peripheren Blut positiv beeinflusst (sekundärer Endpunkt).

Neben der Konzeption des Prähabilitationsprogramms sowie der Gestaltung und Durchführung der prospektiven, randomisierten, klinischen Machbarkeitsstudie unter Koordination verschiedener Forschungsinstitutionen beinhaltet diese Dissertation umfangreiche laborexperimentelle Arbeiten und Analysen.

3. Material und Methoden

Die für die Untersuchungen dieser klinisch-experimentellen Forschungsarbeit verwendeten Materialien und Methoden wurden in der Publikation „Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial“ beschrieben, welche am 23. September 2022 im Peer-reviewed Journal Heliyon erschienen ist²⁸².

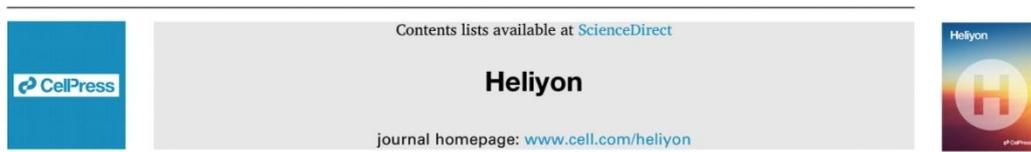
Das Originalmanuskript der Publikation und des Anhangs ist im Ergebnisteil dieser Dissertationsschrift unter Abschnitt „4.2. Manuskript der Publikation“ und „4.3. Anhang der Publikation“ dargestellt.

4. Ergebnisse

Der Ergebnisteil wird in dieser Dissertationsschrift durch die Publikation „Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial“ ersetzt, welche am 23. September 2022 im Peer-reviewed Journal Heliyon erschienen ist²⁸².

Auf den folgenden Seiten ist das Originalmanuskript der Publikation (Abschnitt 4.2) und des Anhangs (Abschnitt 4.3) dargestellt. Vorangestellt ist eine deutsche Übersetzung des Publikations-Abstracts als Zusammenfassung des wissenschaftlichen Artikels (Abschnitt 4.1).

Heliyon 8 (2022) e10705



Research article

Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial



Claus Juergen Bauer^a, Michael Findlay^b, Christina Koliamitra^c, Philipp Zimmer^d, Volker Schick^e, Sebastian Ludwig^f, Geoffrey C. Gurtner^g, Bernhard Riedel^h, Robert Schier^{e,*}

^a Department of Internal Medicine—Oncology, Hematology and Rheumatology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

^b Department of Surgery, Division of Cancer Surgery, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia

^c Institute for Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany

^d Institute of Sports and Sports Medicine, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

^e Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

^f Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

^g Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

^h Department of Anaesthetics, Perioperative Medicine and Pain Medicine, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia

ARTICLE INFO

Keywords:
Endothelial progenitor cells
Preoperative exercise
Prehabilitation
Cluster-based analysis
Cell mobilisation
Postoperative complications

ABSTRACT

Introduction: Prehabilitation is increasingly recognised as a therapeutic option to reduce postoperative complications. Investigating the beneficial effects of exercise on cellular mechanisms, we have previously shown that a single episode of exhaustive exercise effectively stimulates endothelial progenitor cells (a cell population associated with vascular maintenance, repair, angiogenesis, and neovascularization) in correlation with fewer postoperative complications, despite the ongoing debate about the appropriate cell surface marker profiles of these cells (common phenotypical definitions include CD45dim, CD133+, CD34+ and/or CD31+). In order to translate these findings into clinical application, a feasible prehabilitation programme achieving both functional and cellular benefits in a suitable timeframe to expedite surgery is necessary.

Objective: The objective of this study was to test the hypothesis that a four-week prehabilitation programme of vigorous-intensity interval exercise training is feasible, increases physical capacity (primary outcome) and the circulatory number of endothelial progenitor cells within peripheral blood.

Methods: In this unblinded, parallel-group, randomised controlled proof-of-concept clinical trial (German Clinical Trial Register number: DRKS00000527) conducted between 01st December 2014 and 30th November 2016, fifteen female adult patients scheduled for incontinence surgery with abdominal laparotomy at the University Hospital Cologne were allocated to either an exercise (n = 8, exclusion of 1 patient, analysed n = 7) or non-exercise group (n = 7, exclusion of 1 patient, analysed n = 6). The exercise group's intervention consisted of a vigorous-intensity interval training for four weeks preoperatively. Cardiopulmonary Exercise Testing accompanied by peripheral blood collection was performed before and after the (non-)training phase. Cellular investigations were conducted by flow cytometry and cluster-based analyses.

Results: Vigorous-intensity interval training over four weeks was feasible in the exercise group (successful completion by 8 out of 8 patients without any harms), with significant improvements in patients' functional capacity (increased oxygen uptake at anaerobic threshold [intervention group mean + 1.71 ± 3.20 mL/min/kg vs. control group mean -1.83 ± 2.14 mL/min/kg; p = 0.042] and peak exercise [intervention group mean + 1.71 ± 1.60 mL/min/kg vs. control group mean -1.67 ± 1.37 mL/min/kg; p = 0.002]) and a significant increase in the circulatory number of endothelial progenitor cells (proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45-pool [p = 0.016]).

Conclusions: We introduce a novel prehabilitation concept that shows effective stimulation of an endothelial progenitor cell subpopulation within four weeks of preoperative exercise, serving as a clinical cell-mediated intervention with the aim to reduce surgical complications.

* Corresponding author.
E-mail address: robert.schier@uk-koeln.de (R. Schier).

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10705>

Received 29 December 2021; Received in revised form 10 May 2022; Accepted 14 September 2022

2405-8440/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.1. Deutschsprachige Zusammenfassung der Publikation

Präoperatives Training induziert die Mobilisation endothelialer Vorläuferzellen bei Patienten vor großen chirurgischen Eingriffen - eine prospektive, randomisierte, klinische Machbarkeitsstudie

Einleitung

Als therapeutische Option zur Verringerung postoperativer Komplikationen findet die ‚Prähabilitation‘ eine zunehmende Beachtung. In vorangegangenen Untersuchungen des Effekts von körperlichem Training auf zellulärer Ebene konnten wir bereits zeigen, dass eine einmalige körperliche Maximalbelastung bis zur Erschöpfung zu einer signifikanten Stimulation endothelialer Progenitorzellen (eine Zellpopulation, die mit der Gefäßhaltung, -reparatur, der Angiogenese und der Neovaskularisierung in Verbindung gebracht wird) führt, und dies mit einer Verringerung postoperativer Komplikationen einhergeht, auch wenn anhaltende Debatten darüber bestehen, mit welchen Zelloberflächenmarkerprofilen diese Zellen am geeignetsten zu charakterisieren sind (zu den gängigen immunphänotypischen Oberflächenmarkern gehören CD45dim, CD133+, CD34+ und/oder CD31+). Zur Translation dieser Erkenntnisse in die klinische Anwendung ist die Entwicklung eines Prähabilitationsprogramms erforderlich, welches in einem angemessenen Zeitrahmen sowohl die vorteilhaften funktionellen als auch zellulären Effekte erreicht, um eine zeitgerechte Operation zu ermöglichen.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie war die Testung der Hypothese, dass ein vierwöchiges Prähabilitationsprogramm mit intensivem Intervalltraining durchführbar ist, die körperliche Leistungsfähigkeit steigert (primärer Endpunkt) und die Anzahl der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen im peripheren Blut erhöht.

Methoden

In dieser monozentrischen, unverblindeten, parallel-verteilter, randomisiert-kontrollierten klinischen Machbarkeitsstudie (Identifikationsnummer im Deutschen Register Klinischer Studien: DRKS00000527), die zwischen dem 01. Dezember 2014 und dem 30. November 2016 durchgeführt wurde, wurden fünfzehn erwachsene Patientinnen, bei denen eine Inkontinenz-Operation mit abdominaler Laparotomie an der Uniklinik Köln geplant war, entweder einer Trainingsgruppe (n = 8, Ausschluss von einer Patientin, analysiert n = 7) oder einer Nicht-Trainingsgruppe (n = 7, Ausschluss von einer Patientin, analysiert n = 6)

zugeordnet. Die Intervention in der Trainingsgruppe bestand in einem vierwöchigen intensiven präoperativen Intervalltraining. Vor und nach der (Nicht-)Trainingsphase wurden Blutentnahmen sowie jeweils eine Spiroergometrie durchgeführt. Die Untersuchungen auf zellulärer Ebene erfolgten mittels Durchflusszytometrie und clusterbasierter Analysen.

Ergebnisse

Ein intensives präoperatives Intervalltraining über vier Wochen war in der Trainingsgruppe durchführbar (erfolgreicher Abschluss durch 8 von 8 Patienten ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse). Es resultierten signifikante Verbesserungen der patientenindividuellen funktionellen Leistungsfähigkeit (erhöhte Sauerstoffaufnahme sowohl an der anaeroben Schwelle [AT Mittelwert der Interventionsgruppe $+ 1,71 \pm 3,20$ ml/min/kg vs. Mittelwert der Kontrollgruppe $-1,83 \pm 2,14$ ml/min/kg; $p = 0,042$] als auch bei Spitzenbelastung [$\dot{V}O_2$ peak Mittelwert der Interventionsgruppe $+ 1,71 \pm 1,60$ mL/min/kg vs. Mittelwert der Kontrollgruppe $- 1,67 \pm 1,37$ ml/min/kg; $p = 0,002$]) sowie eine signifikante Erhöhung der Anzahl an zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (anteilige CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Subpopulation innerhalb des zirkulierenden CD45-Pools [$p = 0,016$]).

Schlussfolgerungen

Wir stellen ein neuartiges Prähabilitationskonzept vor, welches über ein vierwöchiges präoperatives Training eine wirksame Stimulation einer Subpopulation endothelialer Progenitorzellen erreicht. Dies eröffnet die Möglichkeit einer klinisch-interventionellen Einflussnahme auf zellulärer Ebene, mit dem Ziel, perioperative Komplikationen zu reduzieren.

4.2. Manuskript der Publikation

Vorbemerkung: Um Verwechslungen zwischen der Kapitelnummerierung der veröffentlichten Publikation und der Kapitelnummerierung dieser Dissertationsschrift auszuschließen, wird den Kapitelnummern des Publikationsmanuskripts im Folgenden – in Abweichung von der Originalfassung der Journal-Veröffentlichung – stets ein „M“ vorangestellt.

HELIYON Volume 8, Issue 9, September 2022, e10705

Research article

Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial

Claus Juergen Bauer ¹, Michael Findlay ², Christina Koliamitra ³, Philipp Zimmer ⁴, Volker Schick ⁵, Sebastian Ludwig ⁶, Geoffrey C. Gurtner ⁷, Bernhard Riedel ⁸ and Robert Schier ^{5*}

¹ Department of Internal Medicine – Oncology, Hematology and Rheumatology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

² Department of Surgery, Division of Cancer Surgery, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia

³ Institute for Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany

⁴ Institute of Sports and Sports Medicine, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

⁵ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

⁶ Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

⁷ Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, United States of America

⁸ Department of Anaesthetics, Perioperative Medicine and Pain Medicine, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia

* Corresponding author: Robert Schier, MD, PhD; E-mail: robert.schier@uk-koeln.de, ORCID: 0000-0002-1846-4423

ABSTRACT

Introduction: Prehabilitation is increasingly recognised as a therapeutic option to reduce postoperative complications. Investigating the beneficial effects of exercise on cellular mechanisms, we have previously shown that a single episode of exhaustive exercise effectively stimulates endothelial progenitor cells (a cell population associated with vascular maintenance, repair, angiogenesis, and neovascularization) in correlation with fewer postoperative complications, despite the ongoing debate about the appropriate cell surface marker profiles of these cells (common phenotypical definitions include CD45dim, CD133+, CD34+ and/or CD31+). In order to translate these findings into clinical application, a feasible prehabilitation programme achieving both functional and cellular benefits in a suitable timeframe to expedite surgery is necessary.

Objective: The objective of this study was to test the hypothesis that a four-week prehabilitation programme of vigorous-intensity interval exercise training is feasible, increases physical capacity (primary outcome) and the circulatory number of endothelial progenitor cells within peripheral blood.

Methods: In this unblinded, parallel-group, randomised controlled proof-of-concept clinical trial (German Clinical Trial Register number: DRKS00000527) conducted between 01st December 2014 and 30th November 2016, fifteen female adult patients scheduled for incontinence surgery with abdominal laparotomy at the University Hospital Cologne were allocated to either an exercise (n=8, exclusion of 1 patient, analysed n=7) or non-exercise group (n=7, exclusion of 1 patient, analysed n=6). The exercise group's intervention consisted of a vigorous-intensity interval training for four weeks preoperatively. Cardiopulmonary Exercise Testing accompanied by peripheral blood collection was performed before and after the (non-)training phase. Cellular investigations were conducted by flow cytometry and cluster-based analyses.

Results: Vigorous-intensity interval training over four weeks was feasible in the exercise group (successful completion by 8 out of 8 patients without any harms), with significant improvements in patients' functional capacity (increased oxygen uptake at anaerobic threshold [intervention group mean $+1.71 \pm 3.20$ mL/min/kg vs. control group mean -1.83 ± 2.14 mL/min/kg; $p=0.042$] and peak exercise [intervention group mean $+1.71 \pm 1.60$ mL/min/kg vs. control group mean -1.67 ± 1.37 mL/min/kg; $p=0.002$]) and a significant increase in the circulatory number of endothelial progenitor cells (proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool [$p=0.016$]).

Conclusions: We introduce a novel prehabilitation concept that shows effective stimulation of an endothelial progenitor cell subpopulation within four weeks of preoperative exercise, serving as a clinical cell-mediated intervention with the aim to reduce surgical complications.

Funding: Institutional funding. DFG (German Research Foundation, 491454339) support for the Article Processing Charge.

KEYWORDS:

Endothelial progenitor cells, preoperative exercise, prehabilitation, cluster-based analysis, cell mobilisation, postoperative complications

M1. INTRODUCTION

Surgery is required for more than one-third of the worldwide burden of disease ¹, with millions of surgical procedures performed each year globally ^{2,3}. Unfortunately, as many as half of the patients having major surgery suffer postoperative complications, and death within 30 days after surgery is the third leading cause of death globally, after death from cardiovascular disease and stroke ⁴. Postoperative complications nearly double the cost of providing surgical care ⁵. Therefore, the preoperative period is an ideal window of opportunity for therapeutic interventions to positively influence patients' modifiable risk factors, including poor functional capacity, anaemia, malnutrition, and smoking.

Impaired circulatory and hematopoietic function is closely associated with poor postoperative outcomes. Preoperative anemia is associated with increased morbidity and mortality in patients undergoing major surgery ⁶. Newer research has also brought the attention to the association of bone marrow-derived lineages other than erythrocytes with postoperative complication rates. A particular focus has been placed on endothelial progenitor cells (EPC), which have been repeatedly linked to vascular maintenance, repair, angiogenesis, and neovascularization by various publications ⁷⁻¹⁰. While measuring the EPC recruitment, in response to single-episode exhaustive exercise, may help risk-stratify patients before surgery¹¹, we need to investigate further the direct therapeutic effects of this regenerative cellular response on reducing postoperative complications. This will then lead to strategies to optimise progenitor cell recruitment in surgical patients to reduce the risk of postoperative complications. Preoperative exercise is one such strategy. Exercise can play an important role, as we observed that single-episode exhaustive exercise has a measurable effect on endothelial progenitor cell recruitment into the peripheral circulation¹¹. The degree to which patients mobilised EPCs with such a stimulus was predictive of their postoperative complication rates (better recruitment was associated with fewer complications) ¹¹.

In parts also referring to EPCs, a number of studies have shown the importance of exercise for microvascular health ¹²⁻¹⁷. However, the mechanism of endothelial repair through EPCs and its role for microvascular health is still not fully understood. Clearly evident is, that in septic patients, lack of EPC mobilisation is associated with poor microvascular function and higher mortality ^{18,19}. A hypothesis that is discussed in the literature is that EPCs migrate from the bone marrow to the endothelium and settle there as part of a "homing" process. Whether these cells are capable of fully restoring endothelial function remains unclear ²⁰.

The optimal prehabilitation regimen in order to access the beneficial potential of EPC recruitment within a suitable preoperative timeframe has not yet been defined.

In this proof-of-concept pilot study, we tested the hypothesis that a four-week prehabilitation programme of vigorous intensity interval exercise training is feasible, increases physical capacity and the circulatory number of endothelial progenitor cells within peripheral blood.

M2. MATERIALS AND METHODS

M2.1 Study Design and Population

Fifteen adult female patients, scheduled for gynaecological incontinence surgery with abdominal laparotomy at the University Hospital Cologne, were enrolled prospectively in this proof-of-concept clinical trial after giving written informed consent. The study was registered in the German Clinical Trial Register (DRKS00000527) in accordance with the declaration of Helsinki and received ethical approval under Institutional Review Board #13-274. Initially, this proof-of-concept trial aimed to include 20 patients (the deviation from the 100 patients target at initial trial registration is explained by the rationale to conduct a proof-of-concept study first when transitioning from a single episode of exhaustive exercise, which was the focus of investigation in our previous work, to a four-week vigorous-intensity training schedule preoperatively. In consequence, the primary endpoint shifted to the effect of the applied four-week preoperative vigorous intensity interval training programme on physical capacity in the sense of proving feasibility of the suggested prehabilitation concept and evaluating its efficacy potential).

Trial participation eligibility required a scheduled surgery date for the above-mentioned intervention, female sex, an age over 18 years and written informed consent (inclusion criteria). Contrary to initial trial registration, the inclusion criteria was narrowed to gynaecological patients only because after the trial registration we realised that orthopaedic patients have large difficulties to perform exercise preoperatively with lots of their pathologies preventing them from exercising to exertion. This negative effect had been underestimated at the time of the trial registration. In addition, the surgery selection for this study needed to be made in consideration of the usual preoperative lead time to enable the implementation of a four-week preoperative training in the first place. With the intention to ensure homogeneity of the limited-size patient population, ultimately only a single, specific surgical technique for incontinence surgery was selected. With these decisions in mind and in order not to narrow the recruitable population even further, the exclusive focus on the subpopulation of patients with metabolic syndrome (according to International Diabetes Federation Criteria) – even if more promising with regards to potential results of this study – was therefore abandoned.

Exclusion criteria included a recent history (< three months prior to screening) of myocardial infarction, new or unstable angina, venous thromboembolism or chronic deep vein thrombosis, cerebrovascular accident or transit ischaemic attacks, ongoing pregnancy, scheduled surgery too early to enable preoperative trial participation, and the inability to exercise above anaerobic threshold (self-reported, evident from patient history, or detected by first Cardiopulmonary Exercise Testing after initial trial participation).

The trial design envisaged a trial participant allocation into two parallel groups with equal randomisation (1:1). The random allocation sequence was determined via block randomisation with block sizes of four by drawing lots from a container, performed by a member of our study group not otherwise involved into the operational conduct of this trial (random allocation sequence generated by V.S., participants enrolled by S.L. and R.S., and participants assigned to the intervention by C.J.B. in adherence to the random allocation sequence). Participants were randomly assigned to either prehabilitation (n=8) with vigorous-intensity exercise for four weeks or to the control group (standard care, no exercise, n=7). Two participants were excluded from the study (one in each group) due to active comorbid tumor disease with granulocyte colony-stimulating factor administration or failure to attend an assessment. Therefore, per protocol analysis was undertaken with 13 patients (see Figure 1), including seven participants without reported cardiovascular risk factors or disease and six patients with preoperative comorbid disease, respectively.

This trial was conducted unblinded.

The work has been reported in line with the STROCCS (“Strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery”) criteria²¹.

M2.2 Study Intervention: Four-week preoperative exercise programme

Exercise programme designs are recommended to be described or compared according to the FITT (frequency, intensity, time and type) principle²². The small number of available previous trials applying a prehabilitation programme in the area of major non-cardiac surgery was taken into account for the design of this trial’s exercise programme. Analysed by means of the FITT principle, literature data for the applied training frequency ranged from daily²³⁻²⁵ to once a week²⁶ (with the majority of trials applying two to three sessions a week); targeted training intensity ranged from mild (40% of heart rate reserve)²⁷ to high (>80% of heart rate reserve)^{28 29}; training time ranged between 20 minutes³⁰ and 1 hour per session^{23 31-34}; training type varied from endurance training only^{25 26 28 29 31 35} to combinations of endurance, resistance and dedicated inspiratory muscle training³³, and total training programme duration ranged from two^{33 36} to nine weeks²⁴ (but most trials scheduled four to six weeks^{25-27 29 31 32 34 37}).

In consensus with the first clinical guideline including recommendations for prehabilitation programmes³⁸ and clinical feasibility, this study implemented a four-week preoperative exercise programme (prehabilitation) in the intervention group, comprised of two to three appointments per week for vigorous-intensity³⁹ interval training on cross-walkers (Milon Industries GmbH, Emersacker, Germany).

In the clinical setting of this study, there was only limited time preoperatively to conduct a training prior to surgery. In order to prevent trial participants' drop-outs, we scheduled nine to ten appointments in advance to maintain flexibility in case patients would have to skip one or two training sessions on short notice. At the end of the individualised four-week training phase, every participant was required to confirm a total number of eight or more exercise visits, and in fact only one intervention group participant finished 10 training sessions, another one finished 9 training sessions, and all other participants finished 8 training sessions. The duration of each training session was 34 minutes. Every training visit started with a five-minute warm-up, followed by six intervals of four-minute exercise phases on cross-walkers, with one-minute recovery phases in between each exercise phase. The cross-walkers used in this study continuously auto-adjusted their resistance to achieve the study participant's sub-maximum heart rate (set at 70-80% of each participant's maximum heart rate obtained at their baseline CPET) throughout the exercise phases. During recovery phases no resistance was applied by the cross-walkers and heart rate declined naturally without specific numeric targets.

The exercise sessions were conducted by a single certified sports scientist providing it face-to-face at the German Sports University Cologne. Intentionally, we placed high emphasis on training supervision in contrast to most previous studies, of which many had featured home-based unsupervised training and as a potential consequence had shown a clear tendency towards lower training adherence and prehabilitation programme efficacy^{24 25}. As with the Cardiopulmonary Exercise Testings, the full supervision of the four-week vigorous-intensity interval training provided patients with the ability to constantly express any complaints or adverse events. Additionally, at the beginning of each appointment, patients were asked for any adverse events occurred since the last appointment requiring medical consultancy/intervention or not. All collected data was then stored in a main study data excel sheet and classified according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) scale (version 4.03)⁴⁰.

M2.3 Outcome Measures

M2.3.1 Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET)

Baseline fitness level was assessed using standardised cardiopulmonary exercise testing (CPET) with a cycle ergometer (Custo med GmbH, Ottobrunn, Germany), spirometry analysis (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany), continuous gas exchange analysis (oxygen

consumption [$\dot{V}O_2$, mL/kg/min] and carbon dioxide production [$\dot{V}CO_2$, mL/kg/min]) and electrocardiogram monitoring for heart rate analysis (Custo med GmbH, Ottobrunn, Germany). Cardiopulmonary exercise testing was supervised by a medical doctor with expertise in cardiopulmonary resuscitation. Supervision also enabled patients constantly to express any complaints or adverse events.

CPET followed a ramp protocol with a multistage incremental step test protocol. After a one-minute rest measurement and a three-minute warm-up at 50 watts power output at 45-55 revolutions per minute, the workload was increased by 25 watts every two minutes until self-perceived exhaustion with inability to maintain a pedal cadence of 45-55 revolutions per minute on the cycle ergometer, cardiovascular or pulmonary distress, or fatigue occurred. Objective exhaustion was verified by a respiratory exchange rate >1.1 . After peak exercise, all participants underwent a three-minute recovery phase. Oxygen consumption at anaerobic threshold (AT, mL/kg/min) was calculated utilizing the modified V-slope method of plotting the exhaled carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) against oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) with increasing workload, as described by Wasserman et al ⁴¹. Peak $\dot{V}O_2$ was defined as the maximum oxygen consumption achieved during the exercise test (provided by MetaSoft® Studio version 4.8.2 and representing the peak value, not peak of an average of multiple breaths – even though, admittedly, we would recommend the latter, nowadays more commonly used method for future projects considering its potential variability reduction⁴²).

M2.3.2 Endothelial progenitor cell analysis by flow cytometry

For the evaluation of the effects of a four-week preoperative training on a) mature endothelial cells and b) EPC, we collected blood samples before and after both CPETs (first CPET prior to prehabilitation; second CPET after completion of prehabilitation) (**see Figure 2**).

In cell processing tubes, a diluted cell suspension was created from blood and phosphate-buffered saline (PBS), and layered above 15mL Ficoll™-Paque (PAN-Biotech GmbH, Aidenbach, Germany). Centrifugation was performed at room temperature for 20 minutes at 2,400 revolutions per minute. After isolation, the mononuclear cells underwent a cleaning step and were then transferred into cryotubes containing 1.8 mL of freezing medium (fetal bovine serum with 10% DMSO). Microscopic cell counting of a representative 10µl sample, stained with Trypan Blue, inside a “Neubauer improved” haemocytometer (Laboroptik GmbH, Friedrichsdorf, Germany) ensured optimal peripheral blood mononuclear cell (PBMC) concentrations, with between 10-20 million cells per cryotube. These PBMC samples then underwent gentle freezing inside isopropanol containers and a -80 degrees Celsius freezer before being stored in liquid nitrogen tanks until batch analysis.

In the absence of consensus on the precise surface marker definition of EPCs in response to exercise and training, we used an *a priori* approach to develop a working surface marker profile

for putative EPCs in our patients. A panel of surface markers used widely in the literature for human EPC enrichment⁴³ and in previous studies by our group was selected. These markers included prominin-1 (PROM-1/CD 133), kinase insert domain receptor (KDR/Flk1/VEGF receptor 2/CD309), platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1/CD31), and CD14 along with CD34 as a surrogate marker for stemness among these populations. This combination permits the isolation of EPCs while minimizing contaminant cells that share some of the characteristics of EPCs, such as blood monocytes (CD45⁺CD14^{+/++}). The CD45^{dim}/⁻ population was used to exclude the vast majority of hematopoietic cells. We sought subpopulations of cells within this parent population whose abundance changed following CPET or four weeks of training. Internal compensation was used in all analyses.

The batch analysis started with rapid thawing in a 37 degrees Celsius water bath, followed by three washing steps in FACS (“fluorescence activated cell sorting”) buffer with centrifugation in between (300g and 4 degrees Celsius) for 10 minutes. Before the last centrifugation, filtration through a 100-micron mesh was performed. After cell counting, 100 microlitres of labelling mixture were used per 10 million cells. The labelling included 3, 4, and 5 label-containing solutions for at least two replicates and all six labels (anti CD14, CD31, CD34, CD45, CD133, and CD309 monoclonal antibodies) for all samples. The incubation process was followed by a 1000-fold dilution, washing with centrifugation, and resuspension in further FACS buffer at 4 degrees Celsius.

Compensation controls were used for the analysis setup, with negative and single-label positive controls for compensation using beads and cells as required. Analysis and sorting were undertaken on the BD FACS Aria II (Stanford Shared FACS Facility, CA, USA) using the BD FACS Diva software. Analysis of the .fcs files was undertaken using Cytobank with Flow Self Organised Maps (FlowSOM), Cluster Identification, Characterisation and Regression (CITRUS), Barnes-Hut t-SNE algorithm cluster analysis (ViSNE), and Spanning-tree Progression Analysis of Density-normalised Events (SPADE) analysis⁴⁴. All subpopulations were then interrogated and quantified using region of interest tools within Cytobank as part of standard flow analysis.

M2.3.3 Cluster-based Analysis

Pre-CPET and post-CPET blood samples were used to perform “CITRUS” analysis (Cluster Identification, characterisation, and regression) with the goal to identify cell subpopulations that demonstrate recruitment patterns following CPET, given that single-episode exhaustive exercise (such as cardiopulmonary exercise testing) has been shown to increase levels in circulating EPCs in previous literature^{11 45}.

The samples were divided into two batches for analysis. The Barnes-Hut implementation of the t-SNE algorithm (viSNE), paired with Cluster Identification, characterisation, and regression (CITRUS) were performed on the first batch to provide an *a priori* approach to the identification of novel, potentially clinically relevant subpopulations of cells within the peripheral circulation that changed in abundance in peripheral blood samples of some individuals following CPET and/or exercise training. The surface marker profiles of these subpopulations were then compared with existing EPC marker profiles within the literature to identify putative EPC populations. The relatedness and hierarchical structures of these clusters were further interrogated by FlowSOM (Self-Organising Map) to ensure the subpopulations had robust features and that clusters with low abundance were not excluded from the analysis. The surface marker profile of the most predictive cluster was then confirmed during the analysis of the second batch, and this definition was used as the basis for standardised FACS analysis using a combination of single and bi-dimensional gating. Quantitative analysis of EPC changes following exercise and training by conventional flow analysis ensured maximum ability to compare the findings with those within the literature. All flow and cluster-based analyses were performed using Cytobank.

M2.3.4 Mature endothelial cell investigation

While the main focus of this study was on EPC subpopulations, back-gating allowed for the identification of subpopulations and regions that enriched for putative endothelial cells within CD14-CD45-CD133- gated events by examining their CD31 expression. Circulating mature endothelial cells were defined as being within this group but strongly CD31 positive.

M2.4 Statistical Analysis

The primary endpoint was defined to be the effect of a four-week preoperative vigorous intensity interval training programme on physical capacity (as measured by oxygen consumption at anaerobic threshold and peak exercise). Secondary endpoints included the prehabilitation programme's effect on peripheral blood EPC recruitment and the incidence of postoperative complications (in particular cardiac events, pulmonary, wound healing and surgical complications requiring surgical revision, that were classified according to Clavien-Dindo score ⁴⁶).

Group homogeneity in patient characteristics and demographics was analysed via Shapiro-Wilk test of normality, Levene's test for equality of variances, and in accordance with their results, independent samples t-test, Wilcoxon or Mann-Whitney U test. The same methods were applied to investigate changes from pre-exercise levels in physical capacity parameters and cell subpopulations and the quantity of EPCs in response to the four-week preoperative

exercise training programme. Correlation analysis was performed via Pearson correlation after ensuring metric scaling and normal distribution of the analysed data.

The level of significance was set at $p \leq 0.05$ in all tests. All statistical analyses were performed in SPSS® Statistics (Version 23.0.0.0; IBM Corp., Armonk, USA).

M2.5 Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination plans of our research.

M3. RESULTS

Fifteen patients scheduled for abdominal laparotomy for incontinence surgery that met the eligibility criteria were enrolled in this study. Patient recruitment lasted from 01st December 2014 until 30th November 2016.

With the intention to ensure patient population homogeneity, only a single, specific surgical technique was applied to all study participants. Therefore, patient enrollment was ended after the planned two-year recruitment period and due to the change in gynaecological staff introducing new surgical techniques that led to incomparability of the study subpopulations.

One patient (non-exercise group) was excluded from data analysis due to missing the second CPET appointment because of postponed surgery. A second patient (exercise group) initially enrolled was subsequently found out to have not reported her active tumor disease with granulocyte colony-stimulating factor administration during the study conduction and was therefore excluded from the analysis. Patient baseline characteristics are summarised in Table 1. There was no significant difference in both groups at baseline.

With regards to the intervention, namely the four-week vigorous-intensity interval training, as well as both Cardiopulmonary Exercise Testings, no harms (with respect to the CONSORT definition⁴⁷) were reported by the patients of this trial. Furthermore, no falls or injuries were observed during exercise.

Regarding events within the inpatient period perioperatively, the complete patient file of study patients was daily investigated for adverse events requiring medical intervention or surgical revision until postsurgical hospital discharge, but none were observed.

In particular, no postoperative complications of relevance to this study (such as cardiac events, pulmonary, wound healing or surgical complications) were reported. No patient required intensive care unit administration and the average duration of the hospital stay was 5.92 days (intervention group (mean [range]) 5.86 [5 to 7] days vs. control group (mean [range]) 6.00 [5 to 8] days).

There was no follow-up of patients after postsurgical hospital discharge. The last enrolled study participant completed our study on 25th May 2016.

M3.1 Prehabilitation increases physical capacity but has no effect on circulating mature endothelial cell levels

Trial participants from both groups started with similar physical capacity at baseline according to their CPET results quantified by peak $\dot{V}O_2$ (intervention group (mean [range]) 31.00 [20 – 42] mL/min/kg vs. control group (mean [range]) 28.00 [17 – 40] mL/min/kg; $p=0.605$, two-tailed independent samples t-test) and anaerobic threshold (intervention group (mean [range]) 17.14 [9 – 25] mL/min/kg vs. control group (mean [range]) 17.00 [11 – 25] mL/min/kg; $p=0.965$, two-tailed independent samples t-test).

For the verification of objective exhaustion of each trial participant during each CPET a respiratory exchange rate >1.1 was requested. This threshold was surpassed by all participants in both CPETs. (CPET1 intervention group (mean [range]) 1.18 [1.11 – 1.25] vs. CPET1 control group (mean [range]) 1.19 [1.14 – 1.28]; CPET2 intervention group (mean [range]) 1.17 [1.12 – 1.26] vs. CPET2 control group (mean [range]) 1.18 [1.11 – 1.25]).

In response to the four-week preoperative exercise programme, the comparison between intervention group and control group showed a statistically significant increase in both anaerobic threshold (Δ CPET2-CPET1 intervention group (mean [range]) 1.71 [-2 to 8] mL/min/kg vs. Δ CPET2-CPET1 control group (mean [range]) -1.83 [-4 to 1] mL/min/kg; $p=0.042$, two-tailed independent samples t-test) and maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$; Δ CPET2-CPET1 intervention group (mean [range]) 1.71 [0 to 4] mL/min/kg vs. Δ CPET2-CPET1 control group (mean [range]) -1.67 [-4 to 0] mL/min/kg; $p=0.002$, two-tailed independent samples t-test).

Comparing blood samples from before first (timepoint one =T1) and second (timepoint three =T3) CPET, no statistically significant changes in circulating mature endothelial cells (ECs: CD14–45–133-31+) were identified (Δ T1-T3 intervention group (mean [range]) -284 [-1131 to +85] events/ μ L vs. Δ T1-T3 control group (mean [range]) +1313 [-136 to +7014] events/ μ L; $p=0.138$, two-tailed Mann-Whitney U test).

M3.2. A priori identified EPC subpopulation shows significant recruitment after prehabilitation

Citrus (cluster identification, characterization, and regression) was used to test for subpopulations of cells/clusters that changed in response to CPET or training. The minimum cluster size was set to 5; equal sampling was applied to each file, resulting in 153 events being used per file. The cross-validation folds were set to 5; the false discovery rate was set to 1, and abundances were used for clustering characterization. When applied to the flow results

from the first of two batch analyses, this produced 29 distinct subpopulations, whose marker profiles were compared against known profiles for endothelial progenitor cells. Of these 29 subpopulations, many were positive for EPC markers, but the subpopulation demonstrating the most significant changes in abundance was chosen as our working definition for EPCs in our study (CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+), and this result was validated in the second batch analysis (**see Figure 3**). Both Citrus and FlowSOM demonstrated distinct clusters and progeny that became progressively more endothelial in their phenotype, in keeping with EPC populations (**see Figure 4**).

The multidimensional gating strategy derived from this analysis is shown in **Figure 5**. Using this gating strategy, our putative EPC subpopulation demonstrated a statistically significant increase as a proportion of CD45- cells within peripheral blood at baseline following exercise interval training (51.37% of CD45- pool, 95%CI 22.88%-83.79% vs. 27.07%, 95%CI 0.3%-78.11%; $p=0.016$, Wilcoxon matched signed-rank test; **Figure 6**). The non-training group did not demonstrate any significant change in their EPC percentage within the CD45- pool ($p=0.22$).

Containing to improve the signal-to-noise-ratio to detect changes within small subpopulations of cells, the investigation of the putative EPC subpopulation happened as a proportion of the more refined pool of circulating CD45- cells rather than total mononuclear cells. It was validated that the CD45- pool did not make up more/less of the total PBMC pool over the training period (no significant changes were detectable, especially not within the intervention group [intervention group: $p=0.612$ vs. control group: $p=0.116$], comparing CD45- event counts from time point 1 and 3 via Wilcoxon matched signed-rank test).

Further analysis was performed regarding the association of functional capacity improvement as a result of the (non-)training phase (measured by $\dot{V}O_{2peak}$ or anaerobic threshold) and the increase in the CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation as a proportion of circulating CD45- cells (via Pearson correlation). The results showed a positive correlation, but did not reach statistical significance (**see Supplementary Table 1**).

M3.3. A four-week prehabilitation programme does not lead to significantly improved mobilisation of the a priori identified EPC subpopulation in response to a subsequent acute stress event

Changes in the CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation as a proportion of circulating CD45- cells were observable in the course of each CPET, as shown in Supplementary Table 2. Nevertheless, neither the comparison between $\Delta T1-T2$ and $\Delta T3-T4$ within each group (particularly the intervention group), nor the “inter-group” comparison of

Δ T1-T2 or Δ T3-T4 resulted in differences of statistical significance (see **Supplementary Table 2**).

M4. DISCUSSION

Our proof-of-concept clinical trial found that prehabilitation with a four-week exercise interval training programme is feasible, improves physical capacity, and leads to an increased circulatory number of endothelial progenitor cells in patients scheduled for laparotomy.

For the longest time, there seems to have been a silent paradigm that people who have a surgically reversible disorder should undergo surgery as quickly as possible and afterward regain physical strength through rehabilitation. This notion of not preparing for surgery with exercise might have been derived from the intuitive approach of organisms in general to rest when affected by a disorder, most likely to avoid a worsening state. This hypothesis is consistent with a decline in oxygen consumption at the anaerobic threshold and peak exercise observed in this trials' control group, suggesting that these patients became increasingly less fit over time, probably due to their underlying disease and deconditioning from a lack of exercise.

During the last decade, scientists and doctors have begun to put more focus on prehabilitation. While there has been a small number of clinical trials investigating the efficacy of prehabilitation in the area of major non-cardiac surgery^{23-30 32-37 48 49}, cellular mechanisms affected by preoperative exercise have not yet been revealed.

In an attempt to widen the horizon of exercise-based prehabilitation to cellular effects, we sought to stimulate peripheral blood recruitment of endothelial progenitor cells, a key cell line in endothelial regeneration in adults, through prehabilitation. After having shown acute effects earlier¹¹, we now found an increased circulatory number of EPCs after four weeks of exercise. We suggest that exercise may improve the regenerative response that follows the traumatic insult of surgery, and endothelial regeneration may contribute to the reduction of complications observed in recent prehabilitation trials^{26 50}.

The correct surface marker definition and the very existence of circulating endothelial progenitor cells as a discrete progenitor population has been debated for some time since the identification of EPCs as a bone marrow-derived progenitor cell population by Asahara over two decades ago⁵¹. Multiple surface marker definitions of EPCs have been published within the literature⁴³. The marker profile identified seems to change depending on the animal studied, the in-vitro or in-vivo nature of the study, and the causative stimulus for the EPC recruitment, among many variables. Rather than test multiple potential definitions in the hope of finding one that will match our data, we used an *a priori* approach. Given that cardiopulmonary exercise

testing (CPET) is associated with recruitment of EPCs into the peripheral circulation, we examined for subpopulations of cells that demonstrated recruitment patterns following CPET through the use of pre-CPET and post-CPET blood samples. CITRUS (cluster identification, characterisation, and regression) was developed to permit the automated identification and stratification of subpopulations in multidimensional cytometry where known or expected changes in subpopulations are anticipated⁵². A novel subpopulation of progenitor cells with a cell surface marker profile consistent with EPC's was therefore derived, and this was then tested for changes in recruitment in response to the training stimulus, thereby expanding on our previous studies that examined the impact of CPET alone.

While the underlying mechanisms leading to the observable increase in the number of circulating EPCs in response to a four-week vigorous-intensity interval training may go beyond simple cell mobilisation from e.g. bone marrow (which has been the suggested mechanism for short-term circulating EPC level increases seen after single episodes of exhaustive exercise^{11 45}), and also include less prompt effects, such as improved circulatory conditions with reduced apoptotic stimuli and therefore improved EPC survival, our clinical trial strengthens the proposition that circulating EPC levels are modifiable in response to specific stimuli, also including non-pharmacologic interventions such as exercise and training, and provides mechanistic support at a cellular level for the potential benefits of prehabilitation, reduced surgical complications, and improved health with exercise in general.

Limitations:

Being a proof-of-concept pilot study, this trial lacks statistical power to prove that the acquired EPC recruitment leads to desired clinical implications like a reduction in postoperative complications, length of hospital stay, or intensive care unit admissions. Most prehabilitation studies are underpowered with these endpoints and only a few trials were able to show an effect of exercise on postoperative complications²⁶. It seems fair to assume that a selection of patients with more comorbidities within our cohort may have demonstrated higher efficacy of prehabilitation on outcome. In order to successfully address this issue, patients with higher ASA ("American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification") scores will be enrolled in future studies, as supported by the findings of a recent systemic review⁵³.

Even though CITRUS analysis detected a novel subpopulation of progenitor cells with a cell surface marker profile consistent with EPCs that shows responsiveness to the training stimulus applied in this study, and FlowSOM analysis indicated close relatedness of this subpopulation to mature endothelial cells suggesting putative progeny, this study does not provide evidence if the mentioned cell subpopulation does indeed exhibit functionality (in vitro or in vivo) as

expected from endothelial progenitor cells (e.g. paracrine proangiogenic functionality to promote vascular regeneration, and differentiation into mature endothelial cells⁵⁴).

Therefore, functional characterisation of our novel subpopulation of putative EPCs (including cell culture analysis and other methodology) warrants further ongoing research to validate these positive findings at a cellular level.

M5. CONCLUSION

This proof-of-concept pilot study provides a feasible and effective prehabilitation concept within a framework of vigorous-intensity interval training and a potential mechanism for improved cellular regenerative response to the trauma of surgery, which may help reduce the incidence of postoperative complications.

DECLARATIONS

Author contribution statement

Claus Juergen Bauer, Robert Schier, Michael Findlay: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data; Wrote the paper.

Philipp Zimmer, Sebastian Ludwig, Christina Koliamitra: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Contributed reagents, materials, analysis tools or data.

Volker Schick: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Wrote the paper.

Geoffrey C. Gurtner: Conceived and designed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Wrote the paper.

Bernhard Riedel: Conceived and designed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data; Wrote the paper.

Funding statement

This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft [491454339].

Data availability statement

The data that has been used is confidential.

Declaration of interest's statement

The authors declare no conflict of interest.

Additional information

The clinical trial described in this paper was registered at “German Clinical Trials Register (DRKS)” under the registration number “Registration ID: DRKS00000527”.

References:

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**(9859):2095-128.
2. Prin M, Guglielminotti J, Mtalimanja O, et al. Emergency-to-Elective Surgery Ratio: A Global Indicator of Access to Surgical Care. *World journal of surgery* 2018;**42**(7):1971-80.
3. Holmer H, Bekele A, Hagander L, et al. Evaluating the collection, comparability and findings of six global surgery indicators. *The British journal of surgery* 2019;**106**(2):e138-e50.
4. Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, et al. Global burden of postoperative death. *The Lancet* 2019;**393**(10170):401.
5. Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Critical care (London, England)* 2014;**18**(5):566.
6. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;**378**(9800):1396-407.
7. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;**348**(7):593-600.
8. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *The EMBO journal* 1999;**18**(14):3964-72.
9. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;**97**(7):3422-27.
10. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia-and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nature medicine* 1999;**5**(4):434-38.
11. Schier R, El-Zein R, Cortes A, et al. Endothelial progenitor cell mobilization by preoperative exercise: a bone marrow response associated with postoperative outcome. *British journal of anaesthesia* 2014; **113**: 652–60.

12. De Lorenzo A, Moreira AS, Muccillo FB, et al. Microvascular function and endothelial progenitor cells in patients with severe hypercholesterolemia and the familial hypercholesterolemia phenotype. *Cardiology* 2017;**137**(4):231-36.
13. He T, Smith LA, Harrington S, et al. Transplantation of circulating endothelial progenitor cells restores endothelial function of denuded rabbit carotid arteries. *Stroke* 2004;**35**(10):2378-84.
14. Wassmann S, Werner N, Czech T, et al. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. *Circulation research* 2006;**99**(8):E74-E83.
15. Streese L, Guerini C, Bühlmayer L, et al. Physical activity and exercise improve retinal microvascular health as a biomarker of cardiovascular risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2020;**315**:33-42.
16. Romero SA, Moralez G, Jaffery MF, et al. Exercise Training Improves Microvascular Function in Burn Injury Survivors. *Medicine and science in sports and exercise* 2020;**52**(11):2430-36.
17. Hurley DM, Williams ER, Cross JM, et al. Aerobic exercise improves microvascular function in older adults. *Medicine and science in sports and exercise* 2019;**51**(4):773.
18. Rafat N, Hanusch C, Brinkkoetter PT, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients: correlation with survival. *Crit Care Med* 2007;**35**(7):1677-84.
19. Zhou Y, Li P, Goodwin AJ, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve the outcome of a murine model of sepsis. *Molecular Therapy* 2018;**26**(5):1375-84.
20. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;**23**(7):1185-89.
21. Agha R, Abdall-Razak A, Crossley E, et al. STROCCS 2019 Guideline: Strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *Int J Surg* 2019;**72**:156-65.
22. Medicine ACoS. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
23. Ausania F, Senra P, Melendez R, et al. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2019;**111**(8):603-08.
24. Carli F, Charlebois P, Stein B, et al. Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2010;**97**(8):1187-97.
25. Kim DJ, Mayo NE, Carli F, et al. Responsive measures to prehabilitation in patients undergoing bowel resection surgery. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2009;**217**(2):109-15.

26. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg* 2018;**267**(1):50-56.
27. Gillis C, Li C, Lee L, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* 2014;**121**(5):937-47.
28. Bhatia C, Kayser B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. *Journal of rehabilitation medicine* 2019;**51**(9):712-18.
29. Dunne DF, Jack S, Jones RP, et al. Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *The British journal of surgery* 2016;**103**(5):504-12.
30. Li C, Carli F, Lee L, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surgical endoscopy* 2013;**27**(4):1072-82.
31. Banerjee S, Manley K, Thomas L, et al. O2 Preoperative exercise protocol to aid recovery of radical cystectomy: Results of a feasibility study. *European Urology Supplements* 2013;**12**(6):125.
32. Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loisele SE, et al. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. *Acta oncologica* 2018;**57**(6):849-59.
33. Dronkers JJ, Lamberts H, Reutelingsperger IM, et al. Preoperative therapeutic programme for elderly patients scheduled for elective abdominal oncological surgery: a randomized controlled pilot study. *Clinical rehabilitation* 2010;**24**(7):614-22.
34. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *American journal of surgery* 2013;**206**(2):202-9.
35. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, et al. An Outpatient Hospital-based Exercise Training Program for Patients With Cirrhotic Liver Disease Awaiting Transplantation: A Feasibility Trial. *Transplantation* 2020;**104**(1):97-103.
36. Liu Z, Qiu T, Pei L, et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and analgesia* 2019.
37. West MA, Loughney L, Lythgoe D, et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *British journal of anaesthesia* 2015;**114**(2):244-51.
38. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, et al. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;**73**(6):750-68.

39. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;**116**(9):1094.
40. United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. 2010.
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
41. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med* 1984;**5**(1):77-88.
42. Robergs RA, Dwyer D, Astorino T. Recommendations for improved data processing from expired gas analysis indirect calorimetry. *Sports medicine (Auckland, NZ)* 2010;**40**(2):95-111.
43. Yoder M. Defining human endothelial progenitor cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009;**7**:49-52.
44. Kotecha N, Krutzik PO, Irish JM. Web-based analysis and publication of flow cytometry experiments. *Current protocols in cytometry* 2010;**Chapter 10**:Unit10.17.
45. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(12):2314-18.
46. Dindo D, Demartines N, 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**(2):205-13.
47. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of internal medicine* 2004;**141**(10):781-88.
48. Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, et al. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta oncologica* 2017;**56**(2):295-300.
49. Marchand AA, Suitner M, O'Shaughnessy J, et al. Feasibility of conducting an active exercise prehabilitation program in patients awaiting spinal stenosis surgery: a randomized pilot study. *Scientific reports* 2019;**9**(1):12257.
50. Halliday LJ, Doganay E, Wynter-Blyth VA, et al. The Impact of Prehabilitation on Post-operative Outcomes in Oesophageal Cancer Surgery: a Propensity Score Matched Comparison. *Journal of gastrointestinal surgery: Official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2020; **25**(11): 2733-2741.

51. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science* 1997;**275**(5302):964-66.
52. Bruggner RV, Bodenmiller B, Dill DL, et al. Automated identification of stratifying signatures in cellular subpopulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;**111**(26):E2770-7.
53. Thomas G, Tahir MR, Bongers BC, et al. Prehabilitation before major intra-abdominal cancer surgery: A systematic review of randomised controlled trials. *European journal of anaesthesiology* 2019;**36**(12):933-45.
54. Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, et al. Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature. *Stem cells translational medicine* 2017;**6**(5):1316-20.

FIGURES AND TABLES:

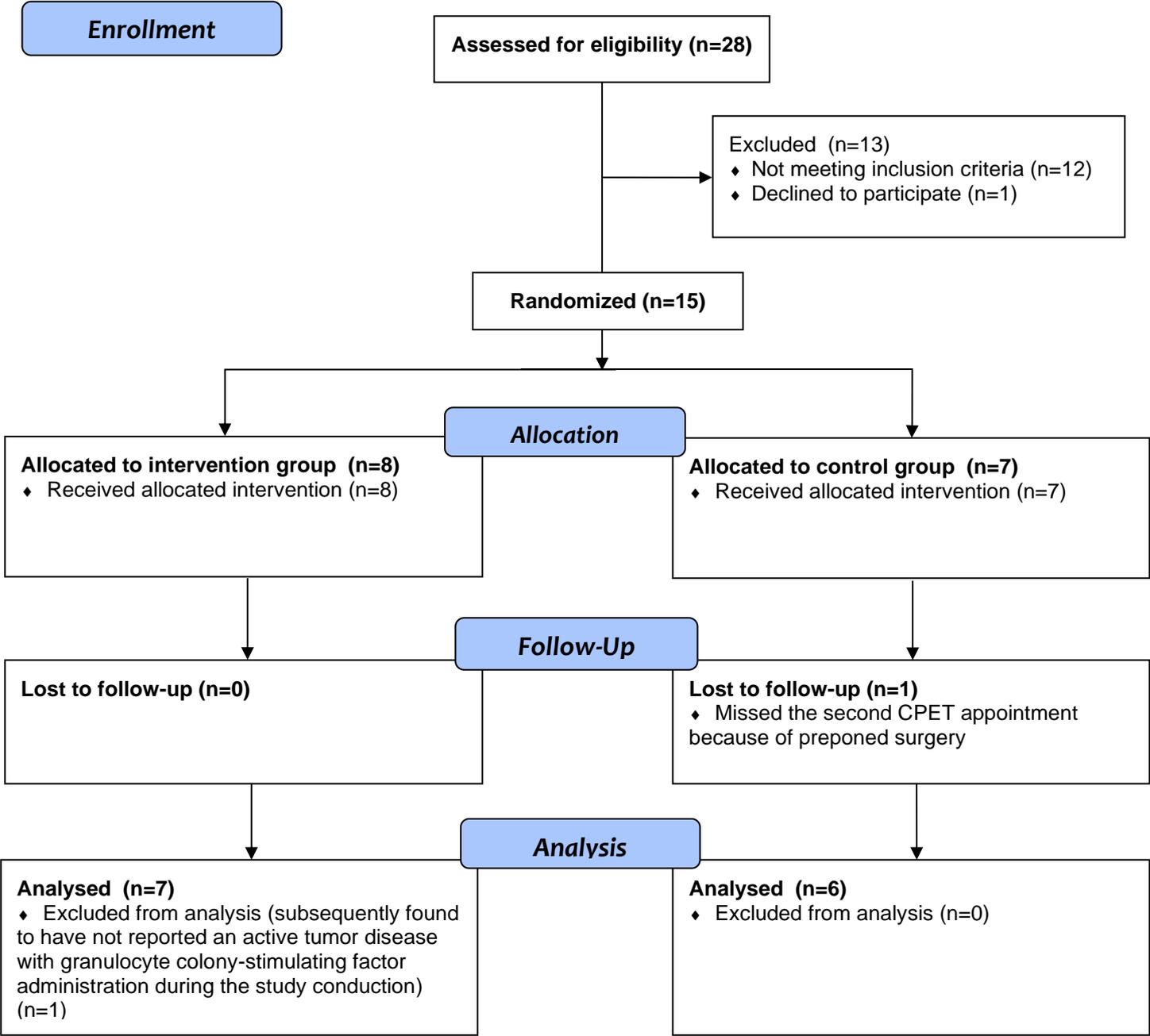


Figure 1. CONSORT diagramme. Study flow chart visualizing trial feasibility with a low drop-out rate between patients’ trial participation consent and final analysis (total drop-out rate=13.33%; $n_{drop\ out}= 2/15$).

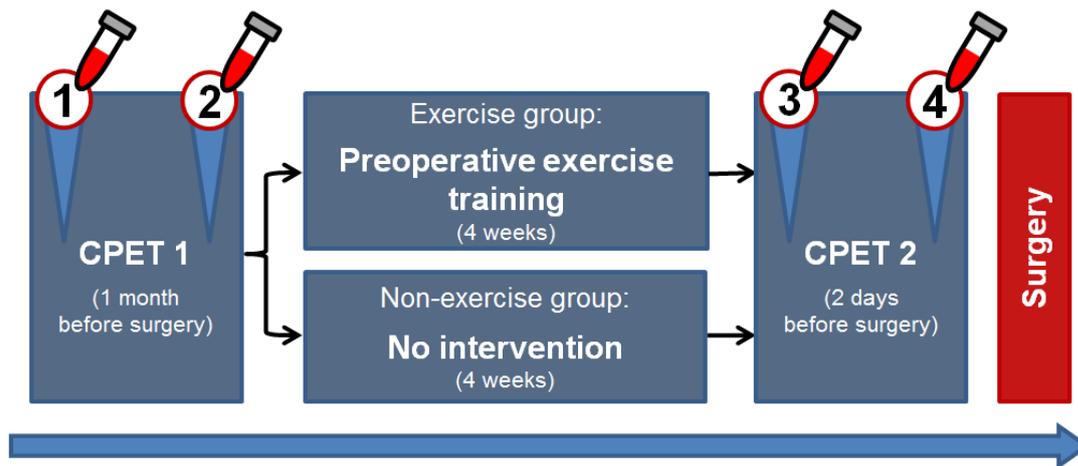


Figure 2. Study design. This trial applied a vigorous intensity interval training programme for four weeks preoperatively in patients randomly assigned to the exercise group. Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) was performed at baseline and repeated four weeks later to assess physical capacity. Blood samples for endothelial progenitor cell (EPC) measurement were collected after each CPET to investigate the acute cellular response to exhaustive exercise, and before the second CPET in order to measure the sustained cellular response to the four-week non-exhaustive exercise programme. Both exercise group and control group had equal representation of patients without reported cardiovascular disease and patients with comorbid disease.

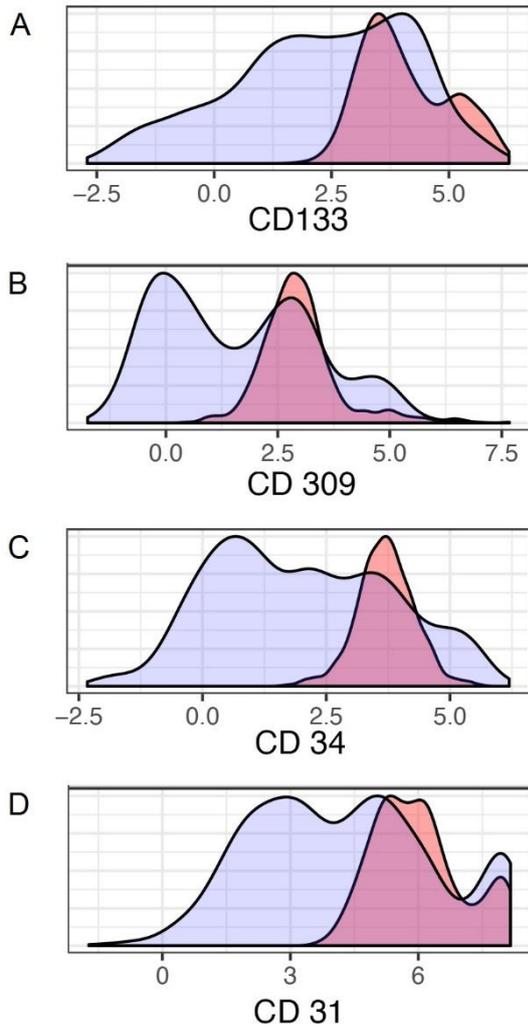


Figure 3. Cell surface marker expression in the identified, novel training-responsive subpopulation. Cell surface marker labelling profile for our putative endothelial progenitor cell subpopulation (pink) vs. the general pool of cells within the CD45dim parent population (blue). Each plot represents the expression of a specific cell surface marker as follows: **A.** Staining for CD133 expression. **B.** Staining for CD309 expression. **C.** Staining for CD34 expression. **D.** Staining for CD31 expression.

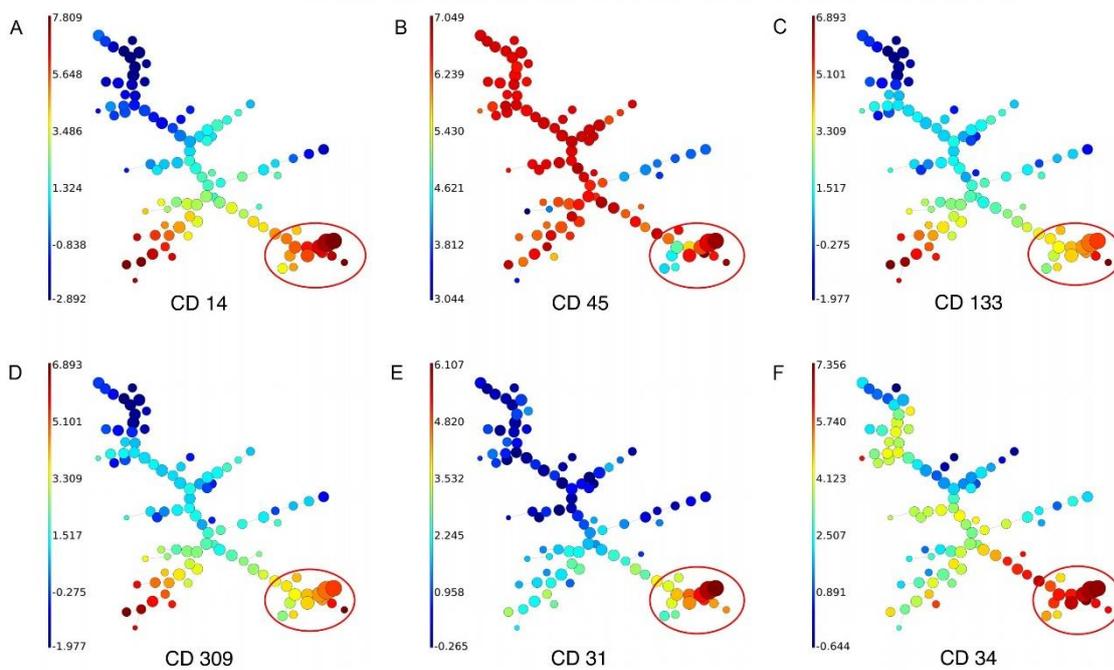


Figure 4. FlowSOM analysis. Each plot represents the expression of a specific cell surface marker (the expression extent is color-coded, as reflected by the relative scale color intensity bar on the left side of each plot) as follows: **A.** CD14 expression. **B.** CD45 expression. **C.** CD133 expression. **D.** CD309 expression. **E.** CD31 expression. **F.** CD34 expression. Specific clusters demonstrate similar features (marker profiles) and relatedness to other clusters like branches of a tree. The bottom right in each expression plot (circled red) shows the subpopulations that display an endothelial progenitor cell (EPC) phenotype. According to this analysis, the subpopulation of interest of this publication is closely associated with subpopulations that become more endothelial cell-like in their phenotype (increased expression of CD31 and reduced expression of putative EPC/progenitor markers including CD133 and CD309) suggesting that the subpopulation of interest is closely related to endothelial cells as potential progenitors.

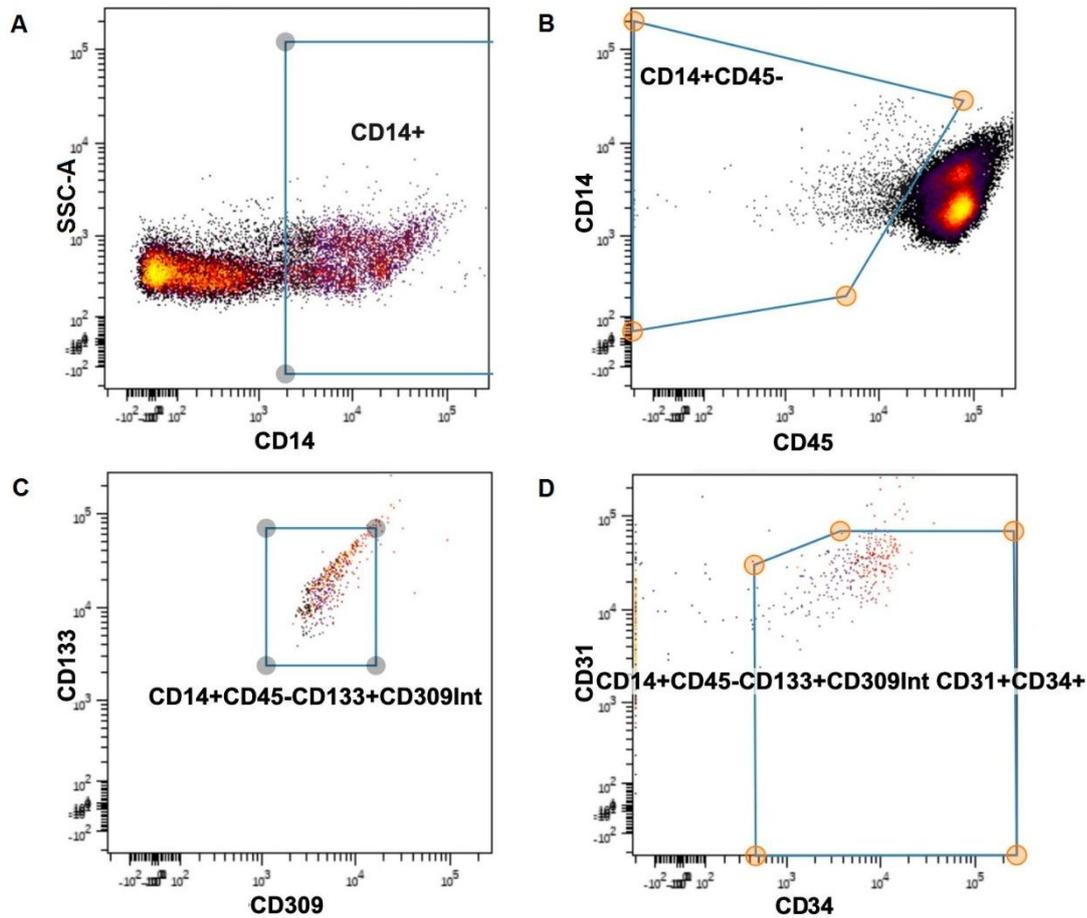


Figure 5. Flow cytometry gating strategy. The consecutive order of Plots A, B, C and D reflects the gating strategy used to isolate the endothelial progenitor cell (EPC) population based on the marker profile established by a *priori* analysis. This enriches for a novel EPC subpopulation.

Parameters were plotted on the X and Y axis of each plot, as follows:

A. CD14 expression (X axis) and Side Scatter Area "SSC-A" (Y axis). **B.** CD45 expression (X axis) and CD14 expression (Y axis). **C.** CD309 expression (X axis) and CD133 expression (Y axis). **D.** CD34 expression (X axis) and CD31 expression (Y axis).

Baseline EPC Percentage in Blood Before and After Training Regimen

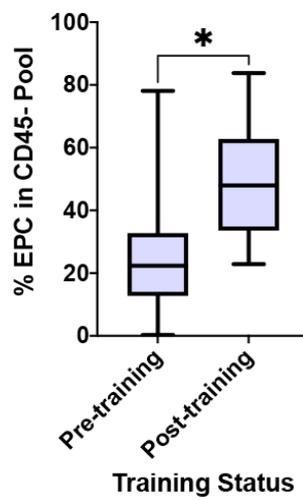


Figure 6. EPC proportion changes in response to training. A statistically significant increase in the baseline percentage of EPCs in the CD45 negative parent population within the circulating peripheral blood is demonstrated following four weeks of exercise interval training, suggesting a cellular basis for the effect of training as part of prehabilitation ($p=0.016$, Wilcoxon matched signed-rank test). No such effect was seen in the non-trained group ($p=0.22$).

	Total sample n=13	Intervention group n=7	Control group n=6	p-value
Female	13/13	7/7	6/6	>0.999
Age [Years]	59.62±10.42	57.29±8.67	62.33±12.40	0.445
Weight [kg]	67.00±8.90	66.43±6.66	67.67±11.66	0.815
Height [cm]	167.54±5.27	167.57±4.65	167.50±6.38	0.982
BMI [kg/m ²]	23.95±3.62	23.81±3.78	24.12±3.77	0.888
Waist circumference [cm]	89.15±11.60	88.71±12.18	89.67±12.03	0.890
Arterial Hypertonia	3/13	2/7	1/6	0.731
Hyperlipidemia	5/13	3/7	2/6	0.836
Statin treatment	4/13	3/7	1/6	0.445
Abdominal Obesity	6/13	3/7	3/6	0.836
Smoker	1/13	0/7	1/6	0.628
Diabetes Mellitus (IDDM)	1/13	1/7	0/6	0.731
Diabetes Mellitus (NIDDM)	0/13	0/7	0/6	>0.999
Coronary Heart Disease	0/13	0/7	0/6	>0.999
Chronic Heart Failure	0/13	0/7	0/6	>0.999
Chronic Renal Failure	0/13	0/7	0/6	>0.999
ASA ≥2	6/13	3/7	3/6	0.836
rCRI ≥2	0/13	0/7	0/6	>0.999
VO ₂ peak [mL/min/kg]	29.62±9.81	31.00±9.80	28.00±10.49	0.605
Anaerobic threshold [mL/min/kg]	17.08±5.42	17.14±5.52	17.00±5.83	0.965

Table 1. Baseline characteristics indicate sufficiently matched groups.

Numeric values are given as mean ± standard deviation.

BMI = Body mass index

IDDM = Insulin-dependent diabetes mellitus

NIDDM = Non-insulin-dependent diabetes mellitus

rCRI = Revised Cardiac Risk Index

ASA = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

VO₂peak = Maximum oxygen consumption achieved during the exercise test

4.3. Anhang der Publikation

	$\dot{V}O_2$peak Δ T1-T3		Anaerobic threshold Δ T1-T3	
	Pearson Correlation	p- value [§]	Pearson Correlation	p- value [§]
CD45dim/CD14dim/CD133+/ CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation as a proportion of CD45- cells Δ T1-T3				
Total sample (n=13)	0.412	0.162	0.326	0.278
Intervention group(n=7)	0.331	0.468	-0.045	0.924
Control group (n=6)	0.053	0.921	0.551	0.257

Supplementary Table 1. Association of physical capacity improvement and the increase in the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool.

Pearson correlation revealed predominantly positive correlations between changes in physical capacity measures and changes of the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool that occurred in the course of the (non-)training phase, but none of these correlations reached statistical significance.

[§] Significance, 2-tailed

	Intervention group n=7	Control group n=6	p-value [§]
Δ T1-T2 CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation as a percentage proportion of CD45- cells	2.27±18.75	6.02±9.62	0.668
Δ T3-T4 CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation as a percentage proportion of CD45- cells	-9.27±29.15	1.64±30.54	0.524
p-value[§]	0.468	0.770	

Supplementary Table 2. Changes in the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool in the course of each Cardiopulmonary Exercise Testing.

This table illustrates all changes in the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool for both Cardiopulmonary Exercise Testings (Δ T1-T2 = change in the course of CPET 1; Δ T3-T4 = change in the course of CPET 2) and both patient groups. Reading the lines of the table horizontally or the table columns vertically, different constellations can be compared (comparison between Δ T1-T2 and Δ T3-T4 within each group, or “inter-group” comparison of Δ T1-T2 or Δ T3-T4) and p-values are shown accordingly.

[§] Significance, 2-tailed

Numeric values are given as mean \pm standard deviation.

5. Diskussion

5.1. Prähabilitation als Mittel um bewegungsarme präoperative Verhaltensmuster zu durchbrechen

Bewegungsmangel und körperliche Schonung sind ein häufig zu betrachtendes Phänomen mit zunehmendem Alter²⁸³, in Krankheitssituationen oder im Vorfeld vor operativen Eingriffen²⁸⁴. Dabei ist die Dosis-Effekt-Beziehung zwischen dem Maß an körperlicher Aktivität im Alltag und der körperlichen Gesundheit sowie Lebensqualität durchaus ausgeprägt²⁸³ und eine reduzierte körperliche Belastbarkeit ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen²⁸⁵, Morbidität und Mortalität²⁸⁶ sowie assoziiert mit einem gesteigerten postoperativen Komplikationsrisiko²⁸⁷. Dennoch erscheint es als tief veranlagtes menschliches Paradigma, im Fall von Krankheit oder einer bevorstehenden Operation körperliche Schonung zu betreiben – zum Teil auch aus Sorge vor einer Verschlechterung der körperlichen Verfassung. So zeigte sich auch in der trainingsfreien Kontrollgruppe dieser Studie im vierwöchigen Vorfeld des operativen Eingriffs ein erkennbarer Rückgang der spiroergometrisch festgestellten anaeroben Schwelle sowie der Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{peak}$) als Zeichen zunehmender körperlicher Dekonditionierung aufgrund reduzierter körperlicher Aktivität. Prähabilitationsprogramme mit präoperativem Training bieten genau in dieser Situation die Chance, das präoperative Zeitfenster vor einem elektiven Eingriff zur Erhaltung bzw. Steigerung der körperlichen Fitness und Vorbereitung des Patienten auf das bevorstehende Stressereignis zu nutzen¹⁵⁴.

5.2. Konzeption eines klinisch durchführbaren vierwöchigen aeroben Prähabilitationstrainingsprogramms

Die Strukturierung des vierwöchigen präoperativen Trainingsprogramms mit dem Ziel einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Anzahl der zirkulierenden EPC im peripheren Blut erfolgte auf Basis der bisherigen wissenschaftlichen Evidenz. Bereits 2014 konnten Schier et al zeigen, dass eine einmalige präoperative anaerobe körperliche Maximalbelastung die Anzahl zirkulierender EPC signifikant steigern und die postoperative Komplikationsrate senken kann¹⁷². Gerade Trainingskonzepte mit anaerober Maximalbelastung oder Belastung im Hoch-Intensitätsbereich beschränken allerdings die klinische Anwendbarkeit in älteren und multimorbiden Patientenzielgruppen deutlich und bedürfen einer Risiko-Nutzen-Abwägung möglicher unerwünschter Ereignisse wie muskuloskelettaler Verletzungen²⁸⁸, temporärer Immunkompromittierungen²⁸⁹ oder kardialer Ereignisse²⁸⁸ (bis hin zu kardialen Ischämien). Diese Hürden ergeben sich insbesondere auch bei der Anwendbarkeit von Hochintensitäts-Intervalltrainingskonzepten, für welche

grundsätzlich bereits nach sechs Trainingssitzungen positive Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit auf zellulärer Ebene (über eine Steigerung des Mitochondriengehalts der Skelettmuskulatur²⁹⁰), und in mehreren Metaanalysen^{291,292} eine effektive funktionelle Steigerung spiroergometrischer Parameter der kardiopulmonalen Fitness (u.a. $\dot{V}O_2\text{peak}$) gezeigt werden konnten. Dementsprechend wurde das Trainingskonzept dieser Studie als aerobes Intervalltraining bei submaximaler Herzfrequenz (definiert zwischen 70-80% der initial via Spiroergometrie bestimmten individuellen maximalen Herzfrequenz) festgelegt. Die Anwendung eines intensitätsreduzierten Intervalltrainingskonzepts wird unterstützt durch die Ergebnisse der Metaanalyse von Mugele et al., die in der direkten Gegenüberstellung von Hochintensitäts-Intervalltraining und aerobem Training moderater Intensität bei Tumorpatienten keine signifikante Überlegenheit des Hochintensitäts-Intervalltrainings im Hinblick auf die Steigerung der Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{peak}$) feststellen konnten²⁹². Der oben genannte, klar definierte Trainingsintensitätskorridor, welcher in dieser Forschungsarbeit konsistent zur Trainingsintensitätssteuerung verwendet und durch spezielle Cross-walker (Milon Industries GmbH, Emersacker, Germany) mit herzfrequenzreaktiv autoreguliertem Trainingswiderstand in bis dato einzigartiger Form konsequent realisiert wurde, schafft die Voraussetzung für eine hohe Datenreliabilität, Ergebnisreproduzierbarkeit und interindividuelle Vergleichbarkeit. Diese grenzt sich von bisherigen Prähabilitationsstudien ab, in denen teilweise ausschließlich die subjektiv empfundene Trainingsintensitätseinschätzung via Borg-Skala¹²⁹ oder keinerlei Steuerungsmaß zur Standardisierung der Trainingsintensität¹²⁷ zum Einsatz kam (oder zumindest nicht in der Publikation offengelegt wurde¹²⁸). Auch trägt hierzu die Wahl der supervidierten Trainingsform (mit dauerhaft anwesendem trainings-anleitendem und -überwachendem Personal) bei, welche bis dato nur in einer Minderheit an Prähabilitationstrainingsstudien zur Anwendung kam^{116,119,122,123,125,162}. Im Gegensatz hierzu ließen zahlreiche Studien das Training patienteneigenständig ohne Supervision zu Hause durchführen^{114,115,117,118,120,126,129,167}.

Im Einklang mit sportmedizinischen Empfehlungen²⁸⁸ wurde in der vorliegenden Arbeit jede Trainingseinheit mit einer fünfminütigen Warm-up-Phase eröffnet. Die anschließende Trainingsdauer (29 Minuten: sechs Belastungsintervalle à vier Minuten mit zwischenzeitlichen einminütigen Entlastungsepisoden) befand sich im Rahmen bisher publizierter Prähabilitationstrainingsprogramme (20¹¹⁸ bis 60 Minuten^{116,117,124,128}). Die Trainingsfrequenz betrug - ähnlich wie in der Mehrheit vorangegangener Publikationen^{116-122,125-127,129,162} - zwei bis drei Trainingseinheiten wöchentlich (in Gesamtsumme mindestens acht Trainingseinheiten). Insgesamt erstreckte sich die Gesamtdauer des Trainingsprogramms – wie in der Mehrheit der vorangegangenen Studien^{114,117,119,120,122,124} – über vier Wochen. Dies deckt sich mit den Empfehlungen eines mindestens vierwöchigen Trainings zur Erzielung

relevanter Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit gemäß der „Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery“ [Klinische Richtschnur und Empfehlungen zur Konzipierung präoperativer Trainingsprogramme für Patienten vor großen, nicht-kardialen operativen Eingriffen]¹⁶⁹. Die Durchführbarkeit eines vierwöchigen präoperativen Trainingsprogramms im klinischen Rahmen wird durch die in der Literatur erfassten Daten zur durchschnittlichen Wartezeit auf eine elektive Operation stark unterstützt. So ergab eine Datenauswertung aus 12 OECD-Ländern (Australien, Kanada, Finnland, Niederlande, Neuseeland, Portugal, Spanien, England, Schottland, Dänemark, Irland, Schweden) zu neun häufigen elektiven Eingriffen verschiedener Fachgebiete (Hüftgelenkersatz, Kniegelenkersatz, Karaktoperation, Hysterektomie, Prostatektomie, Cholezystektomie, Hernienoperation, koronararterielle Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangioplastie) im Zeitraum zwischen 1999 und 2011 mehrheitlich eine mediane Wartezeit zwischen Operationsindikationsstellung und Operationszeitpunkt von 30-90 Tagen²⁹³. Für Deutschland liegen mangels nationaler Wartezeiterfassung und Berichterstattung an die OECD keine Daten vor²⁹⁴.

Zusätzlich wurde die hohe patientenseitige Akzeptanz und Durchführbarkeit des konzipierten präoperativen Trainingsprogramms bestätigt durch die hohe Interventionsadhärenz (8 von 8 Patientinnen) und geringgradige Drop-out-Rate (Drop-out-Rate=13.33%; $n_{\text{drop-out}}=2/15$, wobei eine Patientin die Abschlussspiroergometrie aufgrund einer Vorverlegung des operativen Eingriffs nicht mehr wahrnehmen konnte und eine zweite Patientin die Intervention zwar vollständig abschloss aber aufgrund ihrer erst anschließend kommunizierten aktiven Tumorerkrankung mit G-CSF-Applikation im Studienzeitraum von der Studiendatenanalyse ausgeschlossen wurde). Gegenüber einer Vielzahl an vorangegangenen Prähabilitationsstudien mit niedrigeren Interventionsadhärenzen (beispielsweise von 40%¹²⁷, 59%^{115,167}, 74%¹¹⁴, 78%¹²⁰, oder 83%¹²⁹) erwies sich das konzipierte präoperative Trainingsprogramm damit als überlegen.

Die Interventionsdurchführung in dieser Studie gelang in acht von acht Patientinnen ohne Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

5.3. Effektive Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch präoperatives Training

Vorangegangene Prähabilitationsstudien weisen eine hohe Variation in der Ausgestaltung präoperativer Trainingsprogramme, in der Auswahl der untersuchten Ergebnisparameter und in ihren erzielten Resultaten auf. Tatsächlich ergab eine Reihe publizierter Prähabilitationsstudien keinerlei signifikanten Trainingseffekt auf einen der untersuchten Ergebnisparameter^{115,117,124,128}. Teilweise fanden sich signifikante Trainingseffekte nur auf

selten gebräuchliche oder störanfällige Messgrößen wie die „Gruppen-Zeit-Interaktion des Bewegungsumfangs der Streckung und Beugung der Lendenwirbelsäule“¹²⁷ oder die Gehstrecke innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage¹⁶⁷. Spiroergometrische Parameter, wie die anaerobe Schwelle bzw. die Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{peak}$), welche eine motivationsunabhängige²⁹⁵, reproduzierbare²⁹⁶ und objektive Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit ermöglichen und daher als „Goldstandard“ für ebendiese gelten²⁹⁷, wurden in der Vergangenheit nur in einer Minderheit von Prähabilitationstrainingsstudien untersucht^{114,119,121,122,125,162}. Dabei bestehen insbesondere für diese Parameter eine hohe Validität und Evidenz im perioperativen Umfeld: So hat sich die anaerobe Schwelle als relevanter prognostischer Marker für den perioperativen Verlauf und postoperative Outcomes erwiesen^{298,299}. Sowohl die anaerobe Schwelle als auch die Spitzen-Sauerstoffaufnahme sind assoziiert mit perioperativer Morbidität ($AT^{300-304}$; $\dot{V}O_2\text{peak}^{300-302,305}$), Mortalität ($AT^{306-311}$; $\dot{V}O_2\text{peak}^{309,312,313}$), und auch der Krankenhausverweildauer ($AT^{303,304,310,314}$; $\dot{V}O_2\text{peak}^{156}$). In der begrenzten Anzahl an Prähabilitationstrainingsstudien, welche diese Parameter bislang untersucht haben, zeigten sich heterogene Ergebnisse: So berichteten Dunne et al für ein dreimal wöchentliches Hochintensitätstraining über einen vierwöchigen Zeitraum eine signifikante Verbesserung von $\dot{V}O_2\text{peak}$ und AT^{122} , während sich in weiteren Prähabilitationstrainingsstudien nur eine signifikante Verbesserung der $\dot{V}O_2\text{peak}^{125,162}$ bzw. $\dot{V}O_2\text{max}^{119}$ ohne signifikante Verbesserung der AT , oder keinerlei signifikanter Trainingseinfluss auf $\dot{V}O_2\text{peak}$ und AT^{114} zeigte. Allen Prähabilitationsstudien mit beobachteten signifikanten Effekten auf mindestens einen der genannten spiroergometrischen Leistungsparameter war gemeinsam, dass anteilig^{119,162} oder ausschließlich^{122,125} auf ein Training im Hoch-Intensitätsbereich zurückgegriffen wurde. Das im Rahmen dieser Dissertationsarbeit untersuchte Prähabilitationstrainingsprogramm basiert demgegenüber auf einer aeroben sportlichen Belastung unterhalb des Hoch-Intensitätsbereichs. Gleichzeitig beschränkt sich der Trainingszeitraum auf eine kürzere Dauer als beispielsweise bei Morkane et al (sechswöchiges präoperatives Training)¹⁶². Dennoch gelingt mit dem konzipierten vierwöchigen präoperativen Training eine signifikante Verbesserung von sowohl anaerober Schwelle als auch der Spitzen-Sauerstoffaufnahme, was die Leistungsfähigkeit des vorgestellten Prähabilitationskonzepts unterstreicht. Insgesamt ergibt sich aus der fundiert literaturevidenzbasierten Adjustierung der Trainingsparameter, der erfolgreichen Konzeptvalidierung mit robusten Outcome-Metriken, der hervorragenden Patientenakzeptanz und klinischen Umsetzbarkeit eine geeignete Blaupause für die Komposition und klinische Etablierung zukünftiger Prähabilitationsprogramme. In Anbetracht der zuletzt wissenschaftlich kontrovers diskutierten inkonsistenten Effekte präoperativer Trainingsprogramme^{163,169,315,316} in Verbindung mit einer hohen Heterogenität der Ausgestaltungsweise leistet die vorliegende

Arbeit hiermit einen richtungsweisenden Vorstoß in der klinischen Verankerung präoperativer Patientenoptimierungsmaßnahmen.

5.4. Zelluläre Effekte des präoperativen Trainings auf endotheliale Progenitorzellen

Während das präoperative Zeitfenster in den letzten Jahren zunehmend als einflussreiches Zeitintervall zur Modifikation perioperativer Risikofaktoren und ungünstiger Lebensstilverhaltensmuster in den wissenschaftlichen Fokus gerückt ist, und verschiedene Prähabilitationskonzepte zur präoperativen Patientenoptimierung vorgestellt wurden, konzentrierten diese sich nahezu ausschließlich auf die Untersuchung klinischer Parameter ohne Einbezug zellulärer oder molekularer Einflüsse^{114–129,162,167}.

Effekte eines Prähabilitationstrainingsprogramms auf zellulärer Ebene wurden im Zuge dieser Dissertationsarbeit sowie im Rahmen von weiteren Untersuchungen anhand diesem Projekt entnommener Patientenproben erstmalig tiefergehend untersucht. Während in letztgenannten Studien epigenetische Veränderungen an NK-Zellen (eine gesteigerte Expression des NK-Zellrezeptors KIR2DS4 durch Promotor-Demethylierung³¹⁷, sowie Veränderungen der DNA-Methylierung in insgesamt 25 Genen von NK-Zellen³¹⁸) infolge sportlicher Belastung festgestellt werden konnten, konzentrierte sich die vorliegende Arbeit insbesondere auf Endothelzellen und EPC.

Dass eine einmalige präoperative körperliche Maximalbelastung bis zur Erschöpfung (im Rahmen einer spiroergometrischen Ausbelastung) signifikant die Anzahl zirkulierender EPC in der peripheren Blutbahn steigern kann, konnte bereits 2014 durch Schier et al.¹⁷² gezeigt werden. Hierdurch offenbarte sich erstmalig, dass mittels non-pharmakotherapeutischer, sportbasierter Maßnahmen im präoperativen klinischen Umfeld eine zelluläre Einflussnahme auf mindestens eine bedeutsame Zelllinie für den Gefäßerguss, die endotheliale Regeneration, Angiogenese und Neovaskularisation möglich ist. An diese Erkenntnisse anknüpfend wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit gezielt Zellpopulationen ausfindig gemacht, welche eine quantitative Zunahme infolge spiroergometrischer Belastung aufweisen (mittels des Vergleiches von Blutproben, die unmittelbar vor bzw. nach Durchführung der Spiroergometrie gewonnen wurden) und EPC-typische Oberflächenmarker exprimieren. Unter den detektierten Zellpopulationen - von denen zahlreiche Populationen einzelne EPC-typische Oberflächenmarker aufwiesen - zeigte die Zellpopulation mit dem Immunphänotyp CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ das höchste quantitative Spiroergometrie-Ansprechen. Die in diesem Zusammenhang neuartig beschriebene Zellpopulation lässt sich anhand ihres Oberflächenmarker-Expressionsmusters als EPC-

Subpopulation charakterisieren^{173,182,183,217} und steht immunphänotypisch ebenfalls im Einklang mit dem von Schier et al. beschriebenen Immunphänotyp der spiroergometrie-vermittelt im peripheren Blut steigerbaren EPC (CD45-CD133+CD34+)¹⁷². Anhand des Oberflächenmarker-Expressionsmusters ergibt sich zwischen der hier beschriebenen CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Zellpopulation und der durch Schier et al.¹⁷² beschriebenen CD45-CD133+CD34+ Zellpopulation eine anteilige Kongruenz. Die weiterführenden Untersuchungen konnten für den Anteil der ermittelten CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ EPC-Subpopulation innerhalb des zirkulierenden CD45-Pools zusätzlich eine signifikante Steigerung im Zuge des durchgeführten vierwöchigen, aeroben Intervalltrainings zeigen, womit sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig auch die Stimulierbarkeit einer EPC-Subpopulation vermittelt durch ein längerfristiges belastungsreduziertes Prähabilitationstraining (jenseits einer einmaligen Maximalbelastung) feststellen ließ.

In Anlehnung an die Zuordnung im „Consensus Statement“ von Medina et al.¹⁸² handelt es sich bei der betrachteten EPC-Subpopulation anteilig um „early EPC“ (CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Zellen mit begleitender Expression der Oberflächenmarker CD45 und CD14, welche insgesamt hämatopoetischen Zelllinien näherstehen und die Angiogenese schwerpunktmäßig über die Sekretion parakriner Faktoren stimulieren¹⁸²) und „late EPC“ (CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Zellen ohne begleitende Expression der Oberflächenmarker CD45 und CD14, welche endothelialen Zelllinien nahestehen und zellulärer Ausgangspunkt für die Gefäßregeneration und -neubildung sind¹⁸²). Auch wenn beispielsweise die bei Schier et al.¹⁷² überprüfte CD146-Expression als zusätzliche Zuordnungsbestätigung für „late EPC“^{182,223} in dieser Arbeit nicht untersucht wurde, so bekräftigte die FlowSOM-Analyse dennoch einen engen Verwandtheitsgrad zwischen der beschriebenen trainings-sensitiven Zellpopulation und reiferen Endothelzellstadien. Dies legt den Schluss nahe, dass es sich bei der stammzellmarker-exprimierenden CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ Zellpopulation tatsächlich auch funktionell um endotheliale Vorläuferzellen handelt, welche die Potenz zur Erzeugung neuer reifer Endothelzellen, zur Gefäßwandregeneration und Gefäßneubildung besitzen. Zur definitiven Bestätigung dieser Annahme sind funktionelle Analysen der Zellproliferation und Ausbildung von Zellkolonien (z.B. via „Colony Forming Unit-Hill Assay“¹⁸⁵), der Endothelzellausreifung und der Formation röhrenförmiger Strukturen (via „Tube Formation Assays“²⁰⁴) in vitro oder in vivo erforderlich, welche nicht Bestandteil dieses Projekts waren.

Während sich die quantitative Steigerung zirkulierender EPC infolge einer einmaligen körperlichen Maximalbelastung^{172,319} am ehesten durch eine kurzfristige Rekrutierung endothelialer Vorläuferzellen aus Bereichen außerhalb der peripheren Blutbahn erklären lässt,

kommen für die Steigerung infolge eines vierwöchigen belastungsreduzierten Intervalltrainings auch weniger prompte Mechanismen in Betracht wie eine grundlegend verbesserte Kreislaufsituation mit verbessertem Mikromilieu, geringeren apoptotischen Stimuli und einer resultierenden höheren Lebensdauer von EPC. Die Herkunft mobilisierbarer EPC-Reserven im menschlichen Körper ist dabei bis in die jüngste Vergangenheit hinein Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die stammzell-nahen Eigenschaften endothelialer Progenitorzellen legten bereits früh einen Ursprung aus dem Knochenmark nahe^{187,188}. Auch konnten EPC direkt aus peripherem Blut, Nabelschnurblut und Knochenmark isoliert werden. Deutlich ließen Untersuchungen im Tiermodell nach Knochenmarkstransplantation von transgenischen Knochenmarkspendern die (u.a. ischämie- und GM-SCF-vermittelte) Mobilisation von EPC aus dem Knochenmark an den Ort ischämischer Geschehnisse mit nachfolgender Neovaskularisation nachvollziehen¹⁸⁹. Demgegenüber veröffentlichten Fujisawa et al.³²⁰ 2019 eigene Forschungsergebnisse aus fünf menschlichen Patienten mit stattgehabter geschlechtsungleicher Knochenmarkstransplantation unter dem Publikationstitel „Endotheliale Progenitorzellen entstammen nicht dem Knochenmark“ („Endothelial Progenitor Cells Do Not Originate From the Bone Marrow“). Während die Arbeitsgruppe um Fujisawa in den untersuchten Patienten durchaus „early EPC“ mit dem spendergeschlechtlichen Genotyp und nachvollziehbarer Abstammung aus dem Knochenmark fand, diese aber hämatopoetischen Zelllinien und nicht als Vorläufer zirkulierender EPC zuordnete, beobachtete sie insbesondere in dreischichtigen endovaskulären Endothelabtragungen in Unterarmvenen mit zunehmender Schichttiefe eine immer stärker überwiegende Präsenz von Endothelzellen mit dem nativen Knochenmarkstransplantat-Empfänger-Genotyp. Anhand ihrer zellkulturellen Proliferation mit endothelzelltypischer pflastersteinförmiger Formation und ubiquitärer CD31-Expression wurden diese Zellen als „late EPC“ eingeordnet und ihre Herkunft aus einer knochenmarksfernen Nische in Gefäßwänden postuliert, aus der eine Mobilisation in die Blutzirkulation möglich sei. Angesichts der langen Lebensdauer von Endothelzellen im menschlichen Organismus (die Jahre bis Jahrzehnte betragen kann³²¹) und der heutzutage weithin akzeptierten Erkenntnis, dass sich unter dem Oberbegriff endothelialer Progenitorzellen mit „early EPC“ und „late EPC“ durchaus zwei Subpopulationen mit differierenden Charakteristika subsumieren, erscheint hier allerdings äußerst diskutabel, inwiefern die von Fujisawa et al.³²⁰ berichteten Ergebnisse tatsächlich die mehrheitliche Grundannahme eines Knochenmarkursprungs von EPC in Frage stellen.

Während eine abschließende Klärung vielfältiger Fragestellungen bezüglich Ursprung und Mobilisation endothelialer Vorläuferzellen Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte bleibt, liefern die Ergebnisse dieses Dissertationsprojekts neue Evidenz dafür, dass 1.) eine Steigerung bestimmter EPC-Populationen in der peripheren Blutzirkulation durch spezifische Stimuli, insbesondere auch nicht-pharmakologische Interventionen wie körperliches Training

möglich ist, dass 2.) ein gezielter Einsatz von präoperativem Training entscheidend zur Modifikation perioperativer Risikofaktoren beitragen kann und die potenziellen Vorteile der Prähabilitation an dieser Stelle erstmalig auch mechanistische Unterstützung auf zellulärer Ebene erhalten, dass 3.) bereits ein vierwöchiges aerobes, belastungsreduziertes Intervalltraining einen suffizienten Stimulus erzielt und darüber 4.) eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands aber insbesondere auch eine Reduktion des perioperativen Risikos mit Verringerung chirurgischer und postoperativer Komplikationen in Aussicht stellt.

5.5. Limitationen und Ausgangspunkte für zukünftige Prähabilitationsstudien

Die Größe der Studienkohorte in dieser „Proof-of-concept“-Pilotstudie ist begrenzt. In wesentlichen Teilen liegt dies begründet in der fundierten Entscheidung für einen singulären gynäkologischen Inkontinenzeingriff mit abdomineller Querlaparotomie (zur Erzielung einer bestmöglichen Patientenkollektivhomogenität, Evaluation der Studienintervention bei einem Eingriff mit signifikantem chirurgischem Trauma und gleichzeitig ausreichend elektivem Eingriffscharakter mit Bestehen eines mehrwöchigen präoperativen Trainingsfensters), welcher im Verlauf des zweijährigen Rekrutierungszeitraums infolge klinikinterner Strukturveränderungen allerdings stetig seltener praktiziert wurde. Die begrenzte Stichprobe schränkt die Aussagekraft dieser Pilotstudie hinsichtlich der Auswirkung der beobachtbaren Steigerung zirkulierender EPC auf erwünschte klinische Implikationen wie eine Verringerung perioperativer Komplikationen, intensivstationärer Aufenthalte oder der Krankenhausverweildauer ein. In der Tat deckt sich dies mit dem überwiegenden Anteil an veröffentlichten Prähabilitationsstudien, der bezüglich dieser Studienendpunkte keine ausreichende statistische Power vorweisen kann. Demgegenüber stehen die Arbeiten von Schier et al.¹⁷² und Barberan-Garcia et al.¹²³ hervor, die beide eine positive Auswirkung der präoperativen körperlichen Belastung auf die Auftretensfrequenz perioperativer Komplikationen verzeichnen konnten. Verglichen mit dem Studienkollektiv dieses Dissertationsprojekts (ASA=2 bei 6 von 13 Studienteilnehmenden und ASA<2 bei 7 von 13 Studienteilnehmenden) beinhalteten die beiden vorgenannten Studien noch stärker vorerkrankte Patienten (Schier et al.¹⁷²: ASA≥3 bei 50 von 53 Studienteilnehmenden, bzw. Barberan-Garcia et al.¹²³: ASA≥3 bei 84 von 125 Studienteilnehmenden), was die Frage aufwirft, ob die Effektivität des untersuchten vierwöchigen Prähabilitationsprogramms anhand des vergleichsweise geringergradig vorerkrankten Patientenkollektivs in der vorliegenden Arbeit womöglich noch unterschätzt worden sein könnte. Im Einklang mit den Empfehlungen der systematischen Literaturrecherche von Thomas et al.³²² sollte sich der Fokus für zukünftige Prähabilitationsstudien dementsprechend verstärkt auf höhergradig vorerkrankte Patientengruppen konzentrieren.

Abschließend bedarf es zusätzlich weiterer zukünftiger Untersuchungen hinsichtlich der Funktionalität der in diesem Projekt näher betrachteten Zellpopulation. Die Ergebnisse CITRUS-Analyse brachten eine neuartige Zellpopulation mit eindeutig EPC-kongruentem immunphänotypischem Zelloberflächenmarkerprofil hervor, welche eine Stimulierbarkeit über die angewandte körperliche Belastung bewies und in der FlowSOM-Analyse einen hohen Verwandtschaftsgrad zu reifen Endothelzellen zeigte (was in Verbindung mit dem immunphänotypischen Zelloberflächenmarkerprofil den Vorläuferzellstatus unterstützt). Der ultimative Nachweis einer endothelvorläuferzell-charakteristischen Funktionalität dieser Zellpopulation (z.B. die parakrine proangiogene Förderung der Gefäßregeneration oder die Differenzierung in reife Endothelzellen¹⁸²) bleibt jedoch über zuvor diskutierte funktionelle Analysen (in vitro oder in vivo) zu erbringen.

5.6. Übergeordneter Ausblick – Prähabilitation: Quo vadis?

Um den Auswirkungen des demographischen Wandels zu begegnen und gesundheitsökonomischen Chancen gerecht zu werden, kommt der Prähabilitation (in der Prävention ungünstiger peri- und postoperativer Verläufe) großes Potenzial und hohe gesundheitspolitische Bedeutung zu. So steht nicht nur eine Reduktion perioperativer Komplikationen, intensivstationärer Aufenthalte, der Krankenhausverweildauern und -wiederaufnahmeraten in Aussicht (und damit einhergehende Reduktionen der Gesundheitsausgaben), sondern bei Patienten im erwerbsfähigen Alter auch eine beschleunigte Rückkehr an den Arbeitsplatz. Im bedeutenden Kollektiv tumorchirurgischer Patienten beträgt der Anteil Betroffener im erwerbsfähigen Alter beispielhaft etwa 50%³²³. Gegenüber der Rehabilitation als bisherigem Standard-of-care erscheint die Prähabilitation im direkten Vergleich vorteilhaft¹²⁰. Um Kostenträger und Kliniken zu einer weitreichenden Implementierung prähabilitativer Maßnahmen bzw. strukturierter Prähabilitationsprogramme zu bewegen, gilt es die bereits bestehende wissenschaftliche Evidenz weiter zu stärken. 165 internationale Prähabilitationsexperten sahen in einer 2022 durchgeführten Befragung die Feststellung des optimalen präoperativen Trainingsregimes, die Untermauerung des Effekts von Prähabilitationsmaßnahmen auf das postoperative Ergebnis, sowie die Identifikation von Stratifikationsfaktoren zur Detektion von potenziell am stärksten von prähabilitativen Maßnahmen profitierenden Patientengruppen als die drei führenden Forschungsprioritäten an³²⁴. Stärker in den Fokus gerückt werden sollte zudem die mechanistische Darlegung des Prähabilitationseffekts auf zellulärer und molekularer (bspw. epigenetischer) Ebene, wofür die vorliegende Dissertationsarbeit einen bedeutenden Beitrag leistet. Zur dringend erforderlichen Überwindung der bisherigen Studienheterogenität bestehen bereits Vorstöße zur Standardisierung von Durchführung und Ergebnisdarlegung („Reporting“) von Prähabilitationsstudien, u.a. in Form einer ersten Leitlinie¹⁶⁹. Darüber hinaus bedarf es der

Untersuchung größerer Patientenkollektive unter besonderem Einbezug hochgradig vorerkrankter Risikopatienten. Die derzeit erste internationale, multizentrische Studie zur Untersuchung der multimodalen Prähabilitation (PREHAB-Studie³²⁵, NL58281.015.16) mit 714 avisierten Patienten wurde kürzlich durch das Forschungsconsortium um Professor Dr. Francesco Carli initiiert. Von zentraler Bedeutung wird in dieser Studie auch die erstmalige intensive Beleuchtung der Kosteneffizienz und wirtschaftlichen Durchführbarkeit eines Prähabilitationsprogramms im klinischen Anwendungskontextes sein. Zusätzlich angetrieben wird der Fortschritt auf dem Gebiet der Prähabilitationsforschung durch die seit 2018 bestehende „International Prehabilitation Society“ mit mittlerweile jährlicher Austragung eines internationalen Jahreskongresses³²⁶.

Das ultimative Ziel sollte zukünftig die Etablierung eines systematischen Patienten-Screenings zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Operationsindikationsstellung mit anschließend risikostratifizierungs-adaptiertem, individualisiertem, multimodalem und multiprofessionellem Prähabilitationsprogramm sein zur bestmöglichen Prävention ungünstiger postoperativer Ergebnisse und Beschleunigung der Rekonvaleszenz.

6. Literaturverzeichnis

- 1 United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). World Population Prospects 2022: Summary of Results. *UN DESA/POP/2022/TR/NO 3* https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf (accessed April 7, 2023).
- 2 Bloom DE, Canning D, Lubet A. Global population aging: Facts, challenges, solutions & perspectives. *Daedalus* 2015; **144**: 80–92.
- 3 Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; **119**: e21-181.
- 4 Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, *et al.* Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 211–8.
- 5 Appelros P, Nydevik I, Seiger Å, Terént A. High Incidence Rates of Stroke in Örebro, Sweden: Further Support for Regional Incidence Differences within Scandinavia. *CED* 2002; **14**: 161–8.
- 6 Correia M, Silva MR, Matos I, *et al.* Prospective Community-Based Study of Stroke in Northern Portugal. *Stroke* 2004; **35**: 2048–53.
- 7 Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, *et al.* Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging cell* 2019; **18**: e12861.
- 8 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, *et al.* International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**: 741–50.
- 9 Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; **9**: 63-75.e2.
- 10 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Results. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (accessed April 29, 2023).
- 11 Prince MJ, Wu F, Guo Y, *et al.* The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; **385**: 549–62.
- 12 Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2269–76.
- 13 Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clinical Epidemiol* 1998; **51**: 367–75.
- 14 Caughey GE, Ramsay EN, Vitry AI, *et al.* Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study. *J Epidemiology Community Health* 2010; **64**: 1036–42.
- 15 Joshi K, Kumar R, Avasthi A. Morbidity profile and its relationship with disability and psychological distress among elderly people in Northern India. *Int J Epidemiol* 2003; **32**: 978–87.

- 16 Marengoni A, Angleman S, Melis R, *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011; **10**: 430–9.
- 17 Lafortune G, Balestat G. Trends in severe disability among elderly people: assessing the evidence in 12 OECD countries and the future implications. 2007.
- 18 Jamison DT, Breman JG, Measham AR, *et al.* Disease control priorities in developing countries. 2006; **Second Edition**: 1246–7.
- 19 World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 20 Shrime MG, Bickler SW, Alkire BC, Mock C. Global burden of surgical disease: an estimation from the provider perspective. *Lancet Glob Health* 2015; **3**: S8–9.
- 21 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2095–128.
- 22 Prin M, Guglielminotti J, Mtalimanja O, Li G, Charles A. Emergency-to-elective surgery ratio: a global indicator of access to surgical care. *World J Surg* 2018; **42**: 1971–80.
- 23 Shrime MG, Sleemi A, Ravilla TD. Charitable platforms in global surgery: a systematic review of their effectiveness, cost-effectiveness, sustainability, and role training. *World J Surg* 2015; **39**: 10–20.
- 24 Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health* 2015; **3**: S13–20.
- 25 Weiser TG, Haynes AB, Molina G, *et al.* Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet* 2015; **385**: S11.
- 26 Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, *et al.* An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; **372**: 139–44.
- 27 Schier R, Levett D, Riedel B. Prehabilitation: The next challenge for anaesthesia teams. *Eur J Anaesthesiol* 2020; **37**: 259–62.
- 28 Nugent R. Chronic diseases in developing countries: health and economic burdens. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1136**: 70–9.
- 29 World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008.
- 30 Peden M, Scurfield R, Sleet D, *et al.* World report on road traffic injury prevention. World Health Organization, 2004.
- 31 Funk LM, Weiser TG, Berry WR, *et al.* Global operating theatre distribution and pulse oximetry supply: an estimation from reported data. *Lancet* 2010; **376**: 1055–61.
- 32 Kingham TP, Kamara TB, Cherian MN, *et al.* Quantifying surgical capacity in Sierra Leone: a guide for improving surgical care. *Arch Surg* 2009; **144**: 122–7.
- 33 Ahmed M, Ali Shah M, Luby S, Drago-Johnson P, Wali S. Survey of surgical emergencies in a rural population in the Northern Areas of Pakistan. *Trop Med Int Health* 1999; **4**: 846–57.

- 34 Nordberg E, Mwobobia I, Muniu E. Major and minor surgery output at district level in Kenya: review and issues in need of further research. *Afr J Health Sci* 2002; **9**: 17–25.
- 35 Holmer H, Bekele A, Hagander L, *et al.* Evaluating the collection, comparability and findings of six global surgery indicators. *Br J Surg* 2019; **106**: e138–50.
- 36 Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1368–75.
- 37 Khuri SF, Daley J, Henderson W, *et al.* The Department of Veterans Affairs' NSQIP: the first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 1998; **228**: 491–507.
- 38 Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016; **117**: 601–9.
- 39 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. 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.
- 40 Neudecker J, Klein F, Bittner R, Carus T, Stroux A, Schwenk W. Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; **96**: 1458–67.
- 41 Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, *et al.* Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004; **199**: 762–72.
- 42 Yadla S, Malone J, Campbell PG, *et al.* Obesity and spine surgery: reassessment based on a prospective evaluation of perioperative complications in elective degenerative thoracolumbar procedures. *Spine J* 2010; **10**: 581–7.
- 43 Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; **47**: 13–27.
- 44 Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, *et al.* The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg* 2011; **254**: 907–13.
- 45 Schwegler I, Von Holzen A, Gutzwiller J, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; **97**: 92–7.
- 46 Ludbrook GL. The hidden pandemic: the cost of postoperative complications. *Curr Anesthesiol Rep* 2022; **12**: 1–9.
- 47 Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, *et al.* Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; **380**: 1059–65.
- 48 Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Schreiner FA, Boersma E. Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2010; **112**: 1105–15.
- 49 Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds C, Pearse R. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008; **63**: 695–700.

- 50 Yu PC, Calderaro D, Gualandro DM, *et al.* Non-cardiac surgery in developing countries: epidemiological aspects and economical opportunities—the case of Brazil. *PLoS One* 2010; **5**: e10607.
- 51 Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, *et al.* Global burden of postoperative death. *Lancet* 2019; **393**: 401.
- 52 Ludbrook G. Hidden pandemic of postoperative complications—time to turn our focus to health systems analysis. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 1190–2.
- 53 Last JM (editor). A dictionary of epidemiology, 4th edition. New York: Oxford University Press, 2001.
- 54 Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, *et al.* Period-dependent associations between hypotension during and for four days after noncardiac surgery and a composite of myocardial infarction and death: a substudy of the POISE-2 trial. *Anesthesiology* 2018; **128**: 317–27.
- 55 Seglenieks R, Painter T, Ludbrook G. Predicting patients at risk of early postoperative adverse events. *Anaesthesia and intensive care* 2014; **42**: 649–56.
- 56 Morris AM, Baldwin L-M, Matthews B, *et al.* Reoperation as a quality indicator in colorectal surgery: a population-based analysis. *Ann Surg* 2007; **245**: 73.
- 57 Khan NA, Quan H, Bugar JM, Lemaire JB, Brant R, Ghali WA. Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006; **21**: 177–80.
- 58 Boltz MM, Hollenbeak CS, Ortenzi G, Dillon PW. Synergistic implications of multiple postoperative outcomes. *Am J Med Qual* 2012; **27**: 383–90.
- 59 Tevis SE, Kohlnhofer BM, Weber SM, Kennedy GD. Postdischarge complications are an important predictor of postoperative readmissions. *Am J Surg* 2014; **208**: 505–10.
- 60 Lucas DJ, Pawlik TM. Readmission after surgery. *Adv Surg* 2014; **48**: 185–99.
- 61 Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1418–28.
- 62 Brown SR, Mathew R, Keding A, Marshall HC, Brown JM, Jayne DG. The impact of postoperative complications on long-term quality of life after curative colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2014; **259**: 916–23.
- 63 Archer S, Pinto A, Vuik S, *et al.* Surgery, complications, and quality of life: a longitudinal cohort study exploring the role of psychosocial factors. *Ann Surg* 2019; **270**: 95–101.
- 64 Murata K, Matsuoka Y, Nishimura H, *et al.* The factors related to the poor ADL in the patients with osteoporotic vertebral fracture after instrumentation surgery. *Eur Spine J* 2020; **29**: 1597–605.
- 65 Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O, Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1615–9.
- 66 Kauppila JH, Johar A, Lagergren P. Postoperative complications and health-related quality of life 10 years after esophageal cancer surgery. *Ann Surg* 2020; **271**: 311–6.

- 67 Anthony T, Long J, Hynan LS, *et al.* Surgical complications exert a lasting effect on disease-specific health-related quality of life for patients with colorectal cancer. *Surgery* 2003; **134**: 119–25.
- 68 Jidéus L, Liss A, Ståhle E. Patients with sternal wound infection after cardiac surgery do not improve their quality of life. *Scand Cardiovasc J* 2009; **43**: 194–200.
- 69 Kiely JM, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Kiran RP. Pelvic sepsis after IPAA adversely affects function of the pouch and quality of life. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 387–92.
- 70 Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; **242**: 326–41.
- 71 Moonesinghe S, Harris S, Mythen M, *et al.* Survival after postoperative morbidity: a longitudinal observational cohort study. *Br J Anaesth* 2014; **113**: 977–84.
- 72 Toner A, Hamilton M. The long-term effects of postoperative complications. *Curr Opin Crit Care* 2013; **19**: 364–8.
- 73 Scally CP, Thumma JR, Birkmeyer JD, Dimick JB. Impact of surgical quality improvement on payments in Medicare patients. *Ann Surg* 2015; **262**: 249–52.
- 74 Patel AS, Bergman A, Moore BW, Haglund U. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; **11**: 577–92.
- 75 Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Crit Care* 2014; **18**: 1–8.
- 76 Eappen S, Lane BH, Rosenberg B, *et al.* Relationship between occurrence of surgical complications and hospital finances. *Jama* 2013; **309**: 1599–606.
- 77 Sauerland S, Walgenbach M, Habermalz B, Seiler CM, Miserez M. Laparoscopic versus open surgical techniques for ventral or incisional hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- 78 Bhayani SB, Pavlovich CP, Hsu TS, Sullivan W, Su L-M. Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; **61**: 612–6.
- 79 Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002; **60**: 864–8.
- 80 Rudich S, Marcovich R, Magee J, *et al.* Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy: comparable donor/recipient outcomes, costs, and decreased convalescence as compared to open donor nephrectomy. *Transplant Proc* 2001; **33**: 1106–7.
- 81 Leung KL, Kwok SP, Lam SC, *et al.* Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; **363**: 1187–92.
- 82 Bhayani SB, Pavlovich CP, Strup SE, *et al.* Laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional study of conversion to open surgery. *Urology* 2004; **63**: 99–102.

- 83 Cummings LC, Delaney CP, Cooper GS. Laparoscopic versus open colectomy for colon cancer in an older population: a cohort study. *World J Surg Oncol* 2012; **10**: 1–10.
- 84 Kennedy GD, Heise C, Rajamanickam V, Harms B, Foley EF. Laparoscopy decreases postoperative complication rates after abdominal colectomy: results from the national surgical quality improvement program. *Ann Surg* 2009; **249**: 596–601.
- 85 Vaid S, Tucker J, Bell T, Grim R, Ahuja V. Cost analysis of laparoscopic versus open colectomy in patients with colon cancer: results from a large nationwide population database. *Am Surg* 2012; **78**: 635–41.
- 86 Gonzalez R, Smith CD, McClusky III DA, *et al*. Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy. *Am Surg* 2004; **70**: 668–74.
- 87 Lim K, Ibrahim S, Tan N, Lim S, Tay K. Risk factors for conversion to open surgery in patients with acute cholecystitis undergoing interval laparoscopic cholecystectomy. *Ann Acad Med Singap* 2007; **36**: 631.
- 88 Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *BJOG* 1997; **104**: 595–600.
- 89 Berguer R, Smith W, Chung Y. Performing laparoscopic surgery is significantly more stressful for the surgeon than open surgery. *Surg Endosc* 2001; **15**: 1204–7.
- 90 Abdelrahman AM, Bingener J, Yu D, *et al*. Impact of single-incision laparoscopic cholecystectomy (SILC) versus conventional laparoscopic cholecystectomy (CLC) procedures on surgeon stress and workload: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2016; **30**: 1205–11.
- 91 Sun C-C, Chiu AW, Chen K-K, Chang LS. Assessment of a three-dimensional operating system with skill tests in a pelvic trainer. *Urol Int* 2000; **64**: 154–8.
- 92 Qaseem A, Snow V, Fitterman N, *et al*. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 575–80.
- 93 Klotz H, Candinas D, Platz A, *et al*. Preoperative risk assessment in elective general surgery. *Br J Surg* 1996; **83**: 1788–91.
- 94 Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; **78**: 143–9.
- 95 Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, *et al*. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 325–32.
- 96 Jean RA, DeLuzio MR, Kraev AI, *et al*. Analyzing risk factors for morbidity and mortality after lung resection for lung cancer using the NSQIP database. *J Am Coll Surg* 2016; **222**: 992–1000.
- 97 Davenport DL, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer Jr RM. Preoperative risk factors and surgical complexity are more predictive of costs than postoperative complications: a case study using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Ann Surg* 2005; **242**: 463–8.

- 98 Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009; **110**: 574–81.
- 99 Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative anemia: evaluation and treatment. *Anesthesiol Clin* 2016; **34**: 127–41.
- 100 Maoz G, Phillips M, Bosco J, *et al*. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2015; **473**: 453–9.
- 101 RD D. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; **24**: 111.
- 102 Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The evolution, current value, and future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology* 2021; **135**: 904–19.
- 103 Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 847–57.
- 104 Gagné S, Mclsaac DI. Modifiable risk factors for patients undergoing lung cancer surgery and their optimization: a review. *J Thorac Dis* 2018; **10**: S3761.
- 105 Koch CG, Weng Y, Zhou SX, *et al*. Prevalence of risk factors, and not gender per se, determines short-and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; **17**: 585–93.
- 106 Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung JM. The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001; **93**: 301–8.
- 107 Muñoz, M, Aruza D, Gómez S, Hernández P, García-Erce JA, Leal-Noval SR. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. *Transfus Altern Transfus Med* 2010; **11**: 47–56.
- 108 Mao GY, Rizal AH, Wayren L, Sim YE. Prevalence and risk factors of preoperative malnutrition risk in older patients and its impact on surgical outcomes: a retrospective observational study. *Can J Anaesth* 2021; **68**: 622–32.
- 109 Engelman RM, Rousou JA, Flack III JE, *et al*. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 1742–6.
- 110 Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 2017; **152**: 292–8.
- 111 Carli F. Prehabilitation for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2020; **133**: 645–52.
- 112 Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans D, Skipworth RJ. Prehabilitation before major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2019; **43**: 1661–8.
- 113 Wynter-Blyth V, Moorthy K. Prehabilitation: preparing patients for surgery. *BMJ-Brit Med J* 2017; **358**: j3702.

- 114 Kim DJ, Mayo NE, Carli F, Montgomery DL, Zavorsky GS. Responsive measures to prehabilitation in patients undergoing bowel resection surgery. *Tohoku J Exp Med* 2009; **217**: 109–15.
- 115 Carli F, Charlebois P, Stein B, *et al.* Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. *Br J Surg* 2010; **97**: 1187–97.
- 116 Dronkers J, Lamberts H, Reutelingsperger I, *et al.* Preoperative therapeutic programme for elderly patients scheduled for elective abdominal oncological surgery: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil* 2010; **24**: 614–22.
- 117 Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, *et al.* Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg* 2013; **206**: 202–9.
- 118 Li C, Carli F, Lee L, *et al.* Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc* 2013; **27**: 1072–82.
- 119 Banerjee S, Manley K, Thomas L, *et al.* O2 Preoperative exercise protocol to aid recovery of radical cystectomy: Results of a feasibility study. *Eur Urol Suppl* 2013; **12**: 125.
- 120 Gillis C, Li C, Lee L, *et al.* Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* 2014; **121**: 937–47.
- 121 West MA, Loughney L, Lythgoe D, *et al.* Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br J Anaesth* 2015; **114**: 244–51.
- 122 Dunne D, Jack S, Jones R, *et al.* Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *Br J Surg* 2016; **103**: 504–12.
- 123 Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, *et al.* Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018; **267**: 50–6.
- 124 Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loiselle S-È, *et al.* Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. *Acta Oncol* 2018; **57**: 849–59.
- 125 Bhatia C, Kayser B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: a randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2019; **51**: 712–8.
- 126 Liu Z, Qiu T, Pei L, *et al.* Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2020; **131**: 840–9.
- 127 Marchand A-A, Suitner M, O’Shaughnessy J, Châtillon C-É, Cantin V, Descarreaux M. Feasibility of conducting an active exercise prehabilitation program in patients awaiting spinal stenosis surgery: a randomized pilot study. *Sci Rep* 2019; **9**: 12257.
- 128 Ausania F, Senra P, Melendez R, Caballeiro R, Ouvina R, Casal-Nunez E. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; **111**: 603–8.

- 129 Minnella EM, Awasthi R, Bousquet-Dion G, *et al.* Multimodal Prehabilitation to Enhance Functional Capacity Following Radical Cystectomy: A Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus* 2021; **7**: 132–8.
- 130 West MA, Wischmeyer PE, Grocott MPW. Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. *Curr Anesthesiol Rep* 2017; **7**: 340–9.
- 131 Williams JD, Wischmeyer PE. Assessment of perioperative nutrition practices and attitudes—A national survey of colorectal and GI surgical oncology programs. *Am J Surg* 2017; **213**: 1010–8.
- 132 West MA, Jack S, Grocott MPW. Prehabilitation before surgery: Is it for all patients? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021; **35**: 507–16.
- 133 Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, *et al.* Nutrition Therapy for the Critically Ill Surgical Patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; **34**: 644–52.
- 134 Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007; **26**: 698–709.
- 135 Sun Z, Kong X-J, Jing X, Deng R-J, Tian Z-B. Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2015; **10**: e0132857.
- 136 Ligthart-Melis GC, Luiking YC, Kakourou A, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-)occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2020; **21**: 1216–28.
- 137 Agarwal E, Ferguson M, Banks M, *et al.* Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: Results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr* 2013; **32**: 737–45.
- 138 Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, *et al.* Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr* 2017; **36**: 1391–6.
- 139 Weimann A, Braga M, Carli F, *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; **36**: 623–50.
- 140 Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012; **380**: 247–57.
- 141 Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med* 2003; **33**: 877–88.
- 142 Rogers MA, Hagberg JM, Martin 3rd W, Ehsani A, Holloszy JO. Decline in VO₂max with aging in master athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1990; **68**: 2195–9.
- 143 Bortz IV WM, Bortz WM. How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; **51**: M223–5.
- 144 Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146–57.

- 145 Brutsche M, Spiliopoulos A, Bolliger C, Licker M, Frey J, Tschopp J. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; **15**: 828–32.
- 146 Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, *et al.* Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**: 1472–80.
- 147 Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**: 730–4.
- 148 Whibley J, Peters CJ, Halliday LJ, Chaudry AM, Allum WH. Poor performance in incremental shuttle walk and cardiopulmonary exercise testing predicts poor overall survival for patients undergoing esophago-gastric resection. *Eur J Surg Oncol* 2018; **44**: 594–9.
- 149 Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med* 1984; **5**: 77–88.
- 150 Svedahl K, MacIntosh BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Can J Appl Physiol* 2003; **28**: 299–323.
- 151 Gibbons R, Balady GJ, Bricker J, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002. American College of Cardiology Web site. 2003. www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm (accessed Sept 4, 2023).
- 152 Biccard B. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005; **60**: 588–93.
- 153 Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciarba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; **101**: 1790–7.
- 154 Le Roy B, Selvy M, Slim K. The concept of prehabilitation: what the surgeon needs to know? *J Visc Surg* 2016; **153**: 109–12.
- 155 Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; **123**: 105S-114S.
- 156 McCullough PA, Gallagher MJ, Dejong AT, *et al.* Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest* 2006; **130**: 517–25.
- 157 Moyes L, McCaffer C, Carter R, Fullarton G, Mackay C, Forshaw M. Cardiopulmonary exercise testing as a predictor of complications in oesophagogastric cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; **95**: 125–30.
- 158 Steffens D, Ismail H, Denehy L, *et al.* Preoperative cardiopulmonary exercise test associated with postoperative outcomes in patients undergoing cancer surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**: 7120–46.
- 159 Sivakumar J, Sivakumar H, Read M, Sinclair RC, Snowden CP, 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**: 3783–96.

- 160 Lee CHA, Kong JC, Ismail H, Riedel B, Heriot A. Systematic review and meta-analysis of objective assessment of physical fitness in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2018; **61**: 400–9.
- 161 Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, *et al.* Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer* 2007; **110**: 590–8.
- 162 Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An Outpatient Hospital-based Exercise Training Program for Patients With Cirrhotic Liver Disease Awaiting Transplantation: A Feasibility Trial. *Transplantation* 2020; **104**: 97–103.
- 163 Valkenet K, van de Port IG, Dronkers JJ, de Vries WR, Lindeman E, Backx FJ. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil* 2011; **25**: 99–111.
- 164 Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, de la Riviere AB, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *Jama* 2006; **296**: 1851–7.
- 165 Benzo R, Wigle D, Novotny P, *et al.* Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung cancer* 2011; **74**: 441–5.
- 166 American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- 167 Jensen BT, Petersen AK, Jensen JB, Laustsen S, Borre M. Efficacy of a multiprofessional rehabilitation programme in radical cystectomy pathways: a prospective randomized controlled trial. *Scand J Urol* 2015; **49**: 133–41.
- 168 Karvonen M, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957; **35**: 307–15.
- 169 Tew G, Ayyash R, Durrand J, Danjoux G. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018; **73**: 750–68.
- 170 Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; **20**: 439–55.
- 171 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, *et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; **378**: 1396–407.
- 172 Schier R, El-Zein R, Cortes A, *et al.* Endothelial progenitor cell mobilization by preoperative exercise: a bone marrow response associated with postoperative outcome. *Br J Anaesth* 2014; **113**: 652–60.
- 173 Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; **275**: 964–6.
- 174 Katz FE, Tindle R, Sutherland DR, Greaves MF. Identification of a membrane glycoprotein associated with haemopoietic progenitor cells. *Leuk Res* 1985; **9**: 191–8.

- 175 Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 1986; **67**: 842–5.
- 176 Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnürch H, *et al.* High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993; **72**: 835–46.
- 177 Quinn TP, Peters KG, De Vries C, Ferrara N, Williams LT. Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90**: 7533–7.
- 178 Ito A, Nomura S, Hirota S, Suda J, Suda T, Kitamura Y. Enhanced expression of CD34 messenger RNA by developing endothelial cells of mice. *Lab Invest* 1995; **72**: 532–8.
- 179 Yamaguchi TP, Dumont DJ, Conlon RA, Breitman ML, Rossant J. flk-1, an flt-related receptor tyrosine kinase is an early marker for endothelial cell precursors. *Development* 1993; **118**: 489–98.
- 180 Fina L, Molgaard HV, Robertson D, *et al.* Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. *Blood* 1990; **75**: 2417–26.
- 181 Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Deliliers GL. Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133+ cells. *Br J Haematol* 2001; **115**: 186–94.
- 182 Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, *et al.* Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature. *Stem Cells Transl Med* 2017; **6**: 1316–20.
- 183 Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, *et al.* Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; **95**: 952–8.
- 184 Yoder MC. Endothelial stem and progenitor cells (stem cells):(2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2017; **8**: 2045893217743950.
- 185 Hill JM, Zalos G, Halcox JP, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; **348**: 593–600.
- 186 Yoder MC, Mead LE, Prater D, *et al.* Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood* 2007; **109**: 1801–9.
- 187 Asahara T, Takahashi T, Masuda H, *et al.* VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EBMO J* 1999; **18**: 3964–72.
- 188 Kalka C, Masuda H, Takahashi T, *et al.* Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 3422–7.
- 189 Takahashi T, Kalka C, Masuda H, *et al.* Ischemia-and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999; **5**: 434–8.
- 190 Dzau VJ, Gnecci M, Pachori AS, Morello F, Melo LG. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension* 2005; **46**: 7–18.

- 191 Xu Q, Zhang Z, Davison F, Hu Y. Circulating progenitor cells regenerate endothelium of vein graft atherosclerosis, which is diminished in ApoE-deficient mice. *Circ Res* 2003; **93**: e76–86.
- 192 Kawamoto A, Gwon H-C, Iwaguro H, *et al.* Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; **103**: 634–7.
- 193 Kocher A, Schuster M, Szabolcs M, *et al.* Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow–derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; **7**: 430–6.
- 194 Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, *et al.* Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1726–32.
- 195 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, *et al.* Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; **410**: 701–5.
- 196 Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, *et al.* Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 427–35.
- 197 Ikenaga S, Hamano K, Nishida M, *et al.* Autologous bone marrow implantation induced angiogenesis and improved deteriorated exercise capacity in a rat ischemic hindlimb model. *J Surg Res* 2001; **96**: 277–83.
- 198 Lyden D, Hattori K, Dias S, *et al.* Impaired recruitment of bone-marrow–derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001; **7**: 1194–201.
- 199 Davidoff AM, Ng CY, Brown P, *et al.* Bone marrow-derived cells contribute to tumor neovasculature and, when modified to express an angiogenesis inhibitor, can restrict tumor growth in mice. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 2870–9.
- 200 Capillo M, Mancuso P, Gobbi A, *et al.* Continuous infusion of endostatin inhibits differentiation, mobilization, and clonogenic potential of endothelial cell progenitors. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 377–82.
- 201 Lee PSS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World J Stem Cells* 2014; **6**: 355–66.
- 202 Hur J, Yoon C-H, Kim H-S, *et al.* Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasclogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 288–93.
- 203 Ke X, Yang D, Liang J, *et al.* Human endothelial progenitor cell-derived exosomes increase proliferation and angiogenesis in cardiac fibroblasts by promoting the mesenchymal–endothelial transition and reducing high mobility group box 1 protein B1 expression. *DNA Cell Biol* 2017; **36**: 1018–28.
- 204 Hirschi KK, Ingram DA, Yoder MC. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 1584–95.
- 205 Shantsila E, Watson T, Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 741–52.

- 206 Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1185–9.
- 207 Evans CE, Iruela-Arispe ML, Zhao Y-Y. Mechanisms of endothelial regeneration and vascular repair and their application to regenerative medicine. *Am J Pathol* 2021; **191**: 52–65.
- 208 Huang X, Zhang X, Zhao DX, *et al*. Endothelial hypoxia-inducible factor-1 α is required for vascular repair and resolution of inflammatory lung injury through forkhead box protein M1. *Am J Pathol* 2019; **189**: 1664–79.
- 209 Cheng C-C, Chang S-J, Chueh Y-N, *et al*. Distinct angiogenesis roles and surface markers of early and late endothelial progenitor cells revealed by functional group analyses. *BMC Genom* 2013; **14**: 1–10.
- 210 Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003; **107**: 1164–9.
- 211 Yoder MC. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**: a006692.
- 212 Timmermans F, Van Hauwermeiren F, De Smedt M, *et al*. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cells or CD45+ hematopoietic precursors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 1572–9.
- 213 Minami Y, Nakajima T, Ikutomi M, *et al*. Angiogenic potential of early and late outgrowth endothelial progenitor cells is dependent on the time of emergence. *Int J Cardiol* 2015; **186**: 305–14.
- 214 Sieveking DP, Buckle A, Celermajer DS, Ng MK. Strikingly different angiogenic properties of endothelial progenitor cell subpopulations: insights from a novel human angiogenesis assay. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 660–8.
- 215 Lampugnani M-G, Resnati M, Raiteri M, *et al*. A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell-cell contacts. *J Cell Biol* 1992; **118**: 1511–22.
- 216 Shi Q, Rafii S, Wu MH-D, *et al*. Evidence for Circulating Bone Marrow-Derived Endothelial Cells. *Blood* 1998; **92**: 362–7.
- 217 Doyle MF, Tracy RP, Parikh MA, *et al*. Endothelial progenitor cells in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS One* 2017; **12**: e0173446.
- 218 Gehling UM, Ergün S, Schumacher U, *et al*. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood* 2000; **95**: 3106–12.
- 219 Yan F, Liu X, Ding H, Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. *Acta Histochem* 2022; **124**: 151833.
- 220 Abdelgawad ME, Desterke C, Uzan G, Naserian S. Single-cell transcriptomic profiling and characterization of endothelial progenitor cells: new approach for finding novel markers. *Stem Cell Res Ther* 2021; **12**: 1–16.
- 221 Ingram DA, Caplice NM, Yoder MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood* 2005; **106**: 1525–31.

- 222 Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). *Curr Opin Hematol* 2016; **23**: 253–9.
- 223 Shim Y, Nam MH, Hyuk SW, Yoon SY, Song JM. Concurrent hypermulticolor monitoring of CD31, CD34, CD45 and CD146 endothelial progenitor cell markers for acute myocardial infarction. *Anal Chim Acta* 2015; **853**: 501–7.
- 224 Park K-S, Kang SN, Kim DH, *et al.* Late endothelial progenitor cell-capture stents with CD146 antibody and nanostructure reduce in-stent restenosis and thrombosis. *Acta Biomater* 2020; **111**: 91–101.
- 225 Egan C, Caporali F, Garcia-Gonzalez E, Galeazzi M, Sorrentino V. Endothelial progenitor cells and colony-forming units in rheumatoid arthritis: association with clinical characteristics. *Rheumatology* 2008; **47**: 1484–8.
- 226 Zhang W, Zhang G, Jin H, Hu R. Characteristics of bone marrow-derived endothelial progenitor cells in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **348**: 1018–23.
- 227 Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999; **31**: 51–60.
- 228 Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, *et al.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; **104**: 191–6.
- 229 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes Jr DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; **101**: 948–54.
- 230 Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, *et al.* Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; **106**: 653–8.
- 231 Gokce N, Keaney Jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; **105**: 1567–72.
- 232 Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; **60**: 49–57.
- 233 Bonjorno Junior JC, Caruso FR, Mendes RG, *et al.* Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: a prospective cohort study. *PLoS One* 2019; **14**: e0213239.
- 234 Johansen ME, Johansson PI, Ostrowski SR, *et al.* Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2015; **41**: 16–25.
- 235 Werner N, Wassmann S, Ahlers P, *et al.* Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 2007; **102**: 565–71.
- 236 Heeschen C, Lehmann R, Honold J, *et al.* Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004; **109**: 1615–22.
- 237 Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, *et al.* Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; **89**: e1–7.

- 238 Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, *et al.* Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002; **106**: 2781–6.
- 239 Eizawa T, Murakami Y, Matsui K, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells are reduced in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2003; **19**: 627–33.
- 240 Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* 2005; **56**: 79–101.
- 241 Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, Kobayashi S, Shinkawa M, Sasaki H. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair. *Thorax* 2005; **60**: 410–3.
- 242 Burnham EL, Taylor WR, Quyyumi AA, Rojas M, Brigham KL, Moss M. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 854–60.
- 243 Rafat N, Hanusch C, Brinkkoetter PT, *et al.* Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients: correlation with survival. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1677–84.
- 244 Powell TM, Paul JD, Hill JM, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 296–301.
- 245 Bahlmann FH, De Groot K, Spandau J-M, *et al.* Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004; **103**: 921–6.
- 246 Hattori K, Heissig B, Wu Y, *et al.* Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1+ stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med* 2002; **8**: 841–9.
- 247 Balaji S, Han N, Moles C, *et al.* Angiopoietin-1 improves endothelial progenitor cell-dependent neovascularization in diabetic wounds. *Surgery* 2015; **158**: 846–56.
- 248 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, *et al.* Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 10344–9.
- 249 Strehlow K, Werner N, Berweiler J, *et al.* Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 2003; **107**: 3059–65.
- 250 Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, *et al.* Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; **103**: 2885–90.
- 251 Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; **108**: 399–405.
- 252 Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; **108**: 391–7.
- 253 Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A, *et al.* Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: A randomized control study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; **55**: 30–8.

- 254 Leone AM, Rutella S, Giannico MB, *et al.* Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008; **130**: 457–62.
- 255 Erbs S, Beck EB, Linke A, *et al.* High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2011; **146**: 56–63.
- 256 Tousoulis D, Andreou I, Tsiatas M, *et al.* Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of inflammatory process and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2011; **214**: 151–7.
- 257 Paradisi G, Bracaglia M, Basile F, *et al.* Effect of pravastatin on endothelial function and endothelial progenitor cells in healthy postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; **39**: 153–9.
- 258 Yao E-H, Fukuda N, Matsumoto T, *et al.* Losartan improves the impaired function of endothelial progenitor cells in hypertension via an antioxidant effect. *Hypertens Res* 2007; **30**: 1119–28.
- 259 Yu Y, Fukuda N, Yao E-H, *et al.* Effects of an ARB on Endothelial Progenitor Cell Function and Cardiovascular Oxidation in Hypertension. *Am J Hypertens* 2008; **21**: 72–7.
- 260 Yoshida Y, Fukuda N, Maeshima A, *et al.* Treatment with valsartan stimulates endothelial progenitor cells and renal label-retaining cells in hypertensive rats. *J Hypertens* 2011; **29**: 91–101.
- 261 Pelliccia F, Pasceri V, Cianfrocca C, *et al.* Angiotensin II receptor antagonism with telmisartan increases number of endothelial progenitor cells in normotensive patients with coronary artery disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2010; **210**: 510–5.
- 262 Honda A, Matsuura K, Fukushima N, Tsurumi Y, Kasanuki H, Hagiwara N. Telmisartan induces proliferation of human endothelial progenitor cells via PPAR γ -dependent PI3K/Akt pathway. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 376–84.
- 263 Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX, Hui ZJ, Peng SY. Improvement in Endothelial Progenitor Cells from Peripheral Blood by Ramipril Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; **18**: 203–9.
- 264 Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, *et al.* Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; **67**: 877–83.
- 265 Sugiura T, Kondo T, Kureishi-Bando Y, *et al.* Nifedipine Improves Endothelial Function. *Hypertension* 2008; **52**: 491–8.
- 266 de Ciuceis C, Pilu A, Rizzoni D, *et al.* Effect of antihypertensive treatment on circulating endothelial progenitor cells in patients with mild essential hypertension. *Blood Press* 2011; **20**: 77–83.
- 267 Liao Y, Chen L-L, Zeng T, *et al.* Number of circulating endothelial progenitor cells as a marker of vascular endothelial function for type 2 diabetes. *Vasc Med* 2010; **15**: 279–85.

- 268 Wang C-H, Ting M-K, Verma S, *et al.* Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2006; **152**: 1051.e1-1051.e8.
- 269 Werner C, Kamani CH, Gensch C, Böhm M, Laufs U. The Peroxisome Proliferator–Activated Receptor- γ Agonist Pioglitazone Increases Number and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Coronary Artery Disease and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes* 2007; **56**: 2609–15.
- 270 Makino H, Okada S, Nagumo A, *et al.* Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **81**: 327–30.
- 271 Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, *et al.* Effects of pioglitazone versus metformin on circulating endothelial microparticles and progenitor cells in patients with newly diagnosed type 2 diabetes—a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; **13**: 439–45.
- 272 Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, *et al.* The Oral Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Type 2 Diabetes: Possible role of stromal-derived factor-1 α . *Diabetes Care* 2010; **33**: 1607–9.
- 273 Bittencourt CR de O, Izar MC de O, França CN, Schwerz VL, Póvoa RM dos S, Fonseca FAH. Effects of Chronic Exercise on Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in Professional Runners. *Arq Bras Cardiol* 2017; **108**: 212–6.
- 274 Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, *et al.* Effects of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil* 2013; **92**: 1020–30.
- 275 Erbs S, Höllriegel R, Linke A, *et al.* Exercise Training in Patients With Advanced Chronic Heart Failure (NYHA IIIb) Promotes Restoration of Peripheral Vasomotor Function, Induction of Endogenous Regeneration, and Improvement of Left Ventricular Function. *Circ Heart Fail* 2010; **3**: 486–94.
- 276 Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, *et al.* Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011; **217**: 240–8.
- 277 Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, *et al.* Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2010; **105**: 665–76.
- 278 Cesari F, Sofi F, Caporale R, *et al.* Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytochemokines in patients undergoing cardiac rehabilitation. *Thromb Haemostasis* 2009; **101**: 521–6.
- 279 Sarto P, Balducci E, Balconi G, *et al.* Effects of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2007; **13**: 701–8.
- 280 Gatta L, Armani A, Iellamo F, *et al.* Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012; **155**: 409–13.
- 281 Paul JD, Powell TM, Thompson M, *et al.* Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Increased Intravascular Nitric Oxide in Patients Undergoing Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007; **27**: 65–73.

- 282 Bauer CJ, Findlay M, Koliymitra C, *et al.* Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial. *Heliyon* 2022; **8**: e10705.
- 283 Koolhaas CM, Dhana K, Van Rooij F, Schoufour J, Hofman A, Franco O. Physical activity types and health-related quality of life among middle-aged and elderly adults: the Rotterdam study. *J Nutr Health Aging* 2018; **22**: 246–53.
- 284 Vasankari S, Hartikainen J, Vasankari V, *et al.* Objectively measured preoperative physical activity and sedentary behaviour among Finnish patients scheduled for elective cardiac procedures: baseline results from randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabilitation* 2022; **14**: 1–10.
- 285 Ekblom-Bak E, Hellénus M-L, Ekblom Ö, Engström L-M, Ekblom B. Independent associations of physical activity and cardiovascular fitness with cardiovascular risk in adults. *Eur J Prev Cardiol* 2010; **17**: 175–80.
- 286 Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; **380**: 219–29.
- 287 van Laar C, Timman ST, Noyez L. Decreased physical activity is a predictor for a complicated recovery post cardiac surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2017; **15**: 1–7.
- 288 Mazzeo RS, Tanaka H. Exercise prescription for the elderly: current recommendations. *Sports Med* 2001; **31**: 809–18.
- 289 Haaland DA, Sabljic TF, Baribeau DA, Mukovozov IM, Hart LE. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. *Clin J Sport Med* 2008; **18**: 539–48.
- 290 Jacobs RA, Flück D, Bonne TC, *et al.* Improvements in exercise performance with high-intensity interval training coincide with an increase in skeletal muscle mitochondrial content and function. *J Appl Physiol* 2013; **115**: 785–93.
- 291 Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO₂max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2015; **45**: 1469–81.
- 292 Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, *et al.* High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2019; **13**: 205–23.
- 293 Siciliani L, Moran V, Borowitz M. Measuring and comparing health care waiting times in OECD countries. *Health policy* 2014; **118**: 292–303.
- 294 Siciliani L, Hurst J. Explaining waiting times variations for elective surgery across OECD countries. 2003. <https://doi.org/10.1787/406746186162> (accessed Nov 4, 2023).
- 295 Reybrouck T, Mertens L, Schepers D, Vinckx J, Gewillig M. Assessment of cardiorespiratory exercise function in obese children and adolescents by body mass-independent parameters. *Eur J Appl Physiol* 1997; **75**: 478–83.
- 296 Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, *et al.* Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise

- Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2009; **16**: 249–67.
- 297 Paap D, Takken T. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy adults: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; **12**: 1439–53.
- 298 Vainshelboim B, Rao S, Chan K, Lima R, Ashley E, Myers J. A comparison of methods for determining the ventilatory threshold: implications for surgical risk stratification. *Can J Anaesth* 2017; **64**: 634–42.
- 299 Smith T, Stonell C, Purkayastha S, Paraskevas P. Cardiopulmonary exercise testing as a risk assessment method in non cardio-pulmonary surgery: a systematic review. *Anaesthesia* 2009; **64**: 883–93.
- 300 Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, *et al*. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg* 2010; **251**: 535–41.
- 301 West M, Lythgoe D, Barben C, *et al*. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014; **112**: 665–71.
- 302 West M, Parry M, Lythgoe D, *et al*. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014; **101**: 1166–72.
- 303 Prentis JM, Trenell MI, Vasdev N, *et al*. Impaired cardiopulmonary reserve in an elderly population is related to postoperative morbidity and length of hospital stay after radical cystectomy. *BJU Int* 2013; **112**: E13–9.
- 304 Ausania F, Snowden C, Prentis J, *et al*. Effects of low cardiopulmonary reserve on pancreatic leak following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; **99**: 1290–4.
- 305 Forshaw MJ, Strauss DC, Davies AR, *et al*. Is cardiopulmonary exercise testing a useful test before esophagectomy? *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 294–9.
- 306 Older R, Smith R, Courtney B, Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; **104**: 701–4.
- 307 Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 1999; **116**: 355–62.
- 308 Wilson R, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 297–303.
- 309 Hartley R, Pichel A, Grant S, *et al*. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2012; **99**: 1539–46.
- 310 Snowden CP, Prentis J, Jacques B, *et al*. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. *Ann Surg* 2013; **257**: 999–1004.
- 311 Prentis JM, Manas DM, Trenell MI, Hudson M, Jones DJ, Snowden CP. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts 90-day survival after liver transplantation. *Liver Transplant* 2012; **18**: 152–9.

- 312 Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transplantat* 2004; **10**: 418–24.
- 313 Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, *et al.* Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transplantat* 2014; **20**: 54–62.
- 314 Prentis JM, Trenell MI, Jones DJ, Lees T, Clarke M, Snowden CP. Submaximal exercise testing predicts perioperative hospitalization after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; **56**: 1564–70.
- 315 Pouwels S, Stokmans RA, Willigendael EM, *et al.* Preoperative exercise therapy for elective major abdominal surgery: A systematic review. *Int Surg H* 2014; **12**: 134–40.
- 316 Lemanu DP, Singh PP, MacCormick AD, Arroll B, Hill AG. Effect of preoperative exercise on cardiorespiratory function and recovery after surgery: a systematic review. *World J Surg* 2013; **37**: 711–20.
- 317 Schenk A, Pulverer W, Koliamitra C, *et al.* Acute exercise increases the expression of KIR2DS4 by promoter demethylation in NK cells. *Int J Sports Med* 2019; **40**: 62–70.
- 318 Schenk A, Koliamitra C, Bauer CJ, *et al.* Impact of acute aerobic exercise on genome-wide DNA-methylation in natural killer cells—a pilot study. *Genes* 2019; **10**: 380.
- 319 Rehman Jalees, Li Jingling, Parvathaneni Lakshmi, *et al.* Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2314–8.
- 320 Fujisawa T, Tura-Ceide O, Hunter A, *et al.* Endothelial progenitor cells do not originate from the bone marrow. *Circulation* 2019; **140**: 1524–6.
- 321 Pfürtsch SA. Verbesserung der endothelabhängigen und-unabhängigen Gefäßrelaxation durch Behandlung mit dem Phosphodiesterase 5-Inhibitor Sildenafil im experimentellen Diabetesmodell. 2010. https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/3942/file/Pfoertsch_diss.pdf (accessed Dec 12, 2023).
- 322 Thomas G, Tahir MR, Bongers BC, Kallen VL, Slooter GD, van Meeteren NL. Prehabilitation before major intra-abdominal cancer surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2019; **36**: 933–45.
- 323 Ekwueme DU, Yabroff KR, Guy Jr GP, *et al.* Medical costs and productivity losses of cancer survivors—United States, 2008–2011. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**: 505–10.
- 324 Raichurkar P, Denehy L, Solomon M, *et al.* Research priorities in prehabilitation for patients undergoing cancer surgery: an international Delphi study. *Ann Surg Oncol* 2023; **30**: 7226–35.
- 325 van Rooijen S, Carli F, Dalton S, *et al.* Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC cancer* 2019; **19**: 1–11.
- 326 Molenaar CJ, Papen-Botterhuis NE, Herrle F, Slooter GD. Prehabilitation, making patients fit for surgery—a new frontier in perioperative care. *Innov Surg Sci* 2019; **4**: 132–8.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Figure 1: CONSORT diagramme

Seite 57

Abbildung 2:

Figure 2: Study design

Seite 58

Abbildung 3:

Figure 3: Cell surface marker expression in the identified, novel training-responsive subpopulation

Seite 59

Abbildung 4:

Figure 4: FlowSOM analysis

Seite 60

Abbildung 5:

Figure 5: Flow cytometry gating strategy

Seite 61

Abbildung 6:

Figure 6: EPC proportion changes in response to training
Baseline characteristics indicate sufficiently matched groups

Seite 62

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Table 1: Baseline characteristics indicate sufficiently matched groups Seite 63

Tabelle 2:

Publikation-Anhangs-Tabelle 1: Association of physical capacity improvement and the increase in the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool Seite 64

Tabelle 3:

Publikation-Anhangs-Tabelle 2: Supplementary Table 2. Changes in the proportionate CD45dim/CD14dim/CD133+/CD309+/CD34+/CD31+ subpopulation within the circulating CD45- pool in the course of each Cardiopulmonary Exercise Testing Seite 65

7.3. Bemerkung zu geschlechtergerechtem Sprachgebrauch

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Textumfangs wird in dieser Dissertationsschrift auf die gleichzeitige Verwendung verschiedengeschlechtlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch geschlechtsneutral gleichermaßen für alle Geschlechter.

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Publikation

Bauer CJ, Findlay M, Koliamitra C, Zimmer P, Schick V, Ludwig S, Gurtner GC, Riedel B, Schier R. Preoperative exercise induces endothelial progenitor cell mobilisation in patients undergoing major surgery – A prospective randomised controlled clinical proof-of-concept trial. *Heliyon* 2022; **8**: e10705.

Weitere Publikationen unter Verwendung von Probenmaterial aus diesem Forschungsprojekt

Schenk A, Koliamitra C, Bauer CJ, Schier R, Schweiger MR, Bloch W, Zimmer P. Impact of acute aerobic exercise on genome-wide DNA-methylation in natural killer cells—a pilot study. *Genes* 2019; **10**: 380.

Schenk A, Pulverer W, Koliamitra C, Bauer CJ, Ilic S, Heer R, Schier R, Schick V, Böttiger BW, Gerhäuser C, Bloch W, Zimmer P. Acute exercise increases the expression of KIR2DS4 by promoter demethylation in NK cells. *International journal of sports medicine* 2019; **40**: 62–70.

Orale Vortragspräsentation

Bauer CJ, Schick V, Koliamitra C, Zimmer P, Schier R.

Klinische Studie zur Untersuchung des Effekts von präoperativem Training auf die perioperative endotheliale Regeneration. 17. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM), München 2017.

Posterpräsentationen

Bauer CJ, Findlay M, Koliamitra C, Zimmer P, Schick V, Wetsch W, Ludwig S, Riedel B, Schier R. PO 2.32 Prähabilitation: Präoperatives Training zur Verbesserung der endothelialen Regeneration durch Stimulation von Endothelvorläuferzellen. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) 2021*. Virtuell 2021.

Abstract publiziert in: *Anästh Intensivmedizin* 2021; 62: S116-S166.

Bauer CJ, Koliamitra C, Schick V, Wetsch WA, Findlay M, Zimmer P, Schier R. EP/03/01 Prähabilitation: Effekte eines präoperativen Ausdauertrainings auf die körperliche Leistungsfähigkeit und endotheliale Regeneration – eine Pilotstudie. 19. Kongress der

Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Hamburg 2019.

Abstract publiziert in: DIVI 2019 Abstractbuch: S42.