

## **Die Morphologie und Biomechanik während des Wachstums abdomineller Aortenaneurysmen**

David Michael Zschäpitz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Albert Franz J. Busch
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph M. Knappich

Die Dissertation wurde am 22.11.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die TUM School of Medicine and Health am 14.03.2024 angenommen.

**„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems,  
das gelöst werden will.“**

Galileo Galilei (1564-1641), italienischer Philosoph, Mathematiker, Physiker und Astronom

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Das abdominelle Aortenaneurysma.....	1
1.1.1	Einteilung der Aortenaneurysmen .....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Klinische Relevanz .....	3
1.1.4	Pathogenese des AAAs .....	4
1.1.5	Rolle des ILT .....	6
1.1.6	Risikofaktoren .....	7
1.1.7	Ruptur .....	8
1.1.8	Diagnostik .....	9
1.1.9	Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten .....	10
1.1.9.1	Offener Aortenersatz.....	10
1.1.9.2	EVAR.....	11
1.1.9.3	Offener Ersatz vs. EVAR.....	13
1.1.9.4	Pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten .....	14
1.2	Biomechanische Analysen zur Risikoeinschätzung .....	15
1.3	Fragestellung der Arbeit.....	19
1.3.1	Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre..	19
1.3.2	Teil 2: Lokale Messung von biomechanischen Parametern im AAA .....	19
1.3.3	Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum ...	20
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1	Patientenkollektiv .....	21
2.1.1	Studienkohorte der morphologischen Analyse (Teil 1).....	21
2.1.2	Patientengruppe der lokalen Messung (Teil 2) .....	22
2.1.3	Kohorte der sequentiellen Analyse (Teil 3).....	22
2.2	Erhebung von klinischen Merkmalen.....	23
2.3	CT-Angiographie-Bilder.....	24
2.4	Morphologische Analyse mit der Software <i>Endosize</i> .....	24
2.4.1	Ablauf der Analyse .....	25
2.4.2	Messparameter .....	29
2.5	Biomechanische Analyse mit der Software <i>A4clinics (VASCOPS)</i> .....	33
2.5.1	Einzelne Arbeitsschritte.....	33
2.5.2	Erhobene Messdaten .....	39
2.6	Lokale Messung.....	39

2.7	Lineare Transformation .....	40
2.8	Statistik .....	44
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
3.1	Patientenkohorten der einzelnen Teilprojekte.....	45
3.2	Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre.....	46
3.2.1	Gesamtverteilung der Daten.....	46
3.2.2	Zeitliche Trends der patientenspezifischen und morphologischen Parameter ..	49
3.2.3	Korrelationsanalysen.....	54
3.2.4	Regressionsanalysen .....	56
3.2.5	<i>Endosize</i> zur Datenerhebung bei einer großen Kohorte .....	58
3.3	Teil 2: Lokale Messung von biomechanischen Parametern im AAA .....	60
3.4	Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum .....	61
3.4.1	Beschreibung der Patientenkohorte .....	61
3.4.2	Veränderungen der morphologischen und biomechanischen Messwerte .....	62
3.4.3	Normierung der Daten.....	64
3.4.4	Korrelationsanalysen der Veränderung von PWS und PWRR .....	65
3.4.5	Ergebnisse der linearen Transformation.....	69
3.4.6	Korrelationsanalyse der gemessenen Transformation.....	69
3.4.7	Subgruppenanalyse anhand von Transformationswerten.....	70
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>74</b>
4.1	Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre.....	74
4.1.1	Zeitliche Trends von Fallzahlen und Patientenkohorte .....	74
4.1.2	Verhalten der AAA-Morphologie und mögliche Konsequenzen .....	74
4.1.3	Auswirkungen auf die Ausbildung von Gefäßchirurgen .....	76
4.1.4	Limitationen des ersten Teilprojekts .....	77
4.2	Teil 2: Neue Methode zur lokalen Messung biomechanischer Parameter.....	78
4.3	Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum .....	79
4.3.1	Wachstumsveränderungen und deren Bedeutung für die Klinik .....	79
4.3.2	Zusammenhänge von morphologischen und biomechanischen Änderungen ..	82
4.3.3	Verschiebung von Maximalpunkten und assoziierte Zusammenhänge.....	84
4.3.4	Limitationen der sequentiellen Studie .....	86
4.4	Die Anwendung semi-automatischer Software-Analysen in der Zukunft.....	88
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>90</b>

<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>91</b>
6.1	<i>Literaturverzeichnis</i>	91
6.2	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	104
6.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	106
6.4	<i>Danksagung</i>	107
6.5	<i>Originalpublikationen</i>	108
6.5.1	<i>Prozedurale Veränderungen beim offenen Aortenersatz von AAA</i>	108
6.5.2	<i>Rupturrisiko und Morphologie während des AAA-Wachstums</i>	120
6.5.3	<i>IgG4 und inflammatorische AAA</i>	129

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
AAA	Abdominelles Aortenaneurysma
Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVAR	Endovascular Aneurysm Repair
FE	Finite Elemente
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILT	Intraluminaler Thrombus
IQR	Interquartilsabstand
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Künstliche Intelligenz
MMP	Matrix-Metalloprotease
MW	Mittelwert
OAR	Open Aneurysm Repair
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PWRI	Peak wall rupture index
PWRR	Peak wall rupture risk
PWS	Peak wall stress
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
RRI	Rupture risk index
SD	Standardabweichung
SVS	Society for Vascular Surgery
tPA	Tissue Plasminogen Activator

## **Gender-Hinweis**

Zur besseren Lesbarkeit wird in der folgenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht - gleichermaßen auf männliche, weibliche und andere Geschlechteridentitäten.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das abdominelle Aortenaneurysma

Das abdominelle Aortenaneurysma beschreibt eine permanente und irreversible lokalisierte Dilatation der Bauchaorta (Sakalihan et al., 2018). Das Wort Aneurysma kommt ursprünglich aus dem Altgriechischen (ἀνεύρυσμα) und bedeutet so viel wie „Erweiterung“ (Debus et al., 2020). Grundsätzlich unterscheidet man wahre und falsche Aneurysmen. Das Aneurysma verum ist durch eine Beteiligung aller Wandschichten definiert und ist die häufigste Form. Das Aneurysma dissecans und das Aneurysma spurium werden als falsche Aneurysmen bezeichnet und treten nach Aortendissektion bzw. nach Perforation der Gefäßwand auf (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018, July 7). Üblicherweise wird im abdominalen Teil der Aorta von einem Aneurysma gesprochen, wenn der maximale Durchmesser 30 mm oder den 1,5-fachen Wert des zu erwartenden normalen Durchmessers übersteigt (Sakalihan et al., 2018). Ein Durchmesser von 25 - 30 mm bezeichnet im klinischen Alltag eine Aortenektasie (Chun et al., 2020). Für Frauen und asiatische Bevölkerungsgruppen könnte hingegen die Definition eines niedrigeren Schwellenwertes sinnvoll sein (Wanhainen et al., 2019). Die durchschnittliche Wachstumsrate von AAA wird bei 2,21 mm pro Jahr angegeben, variiert jedoch stark von Patient zu Patient und nimmt mit steigendem Durchmesser zu (Sweeting et al., 2012).

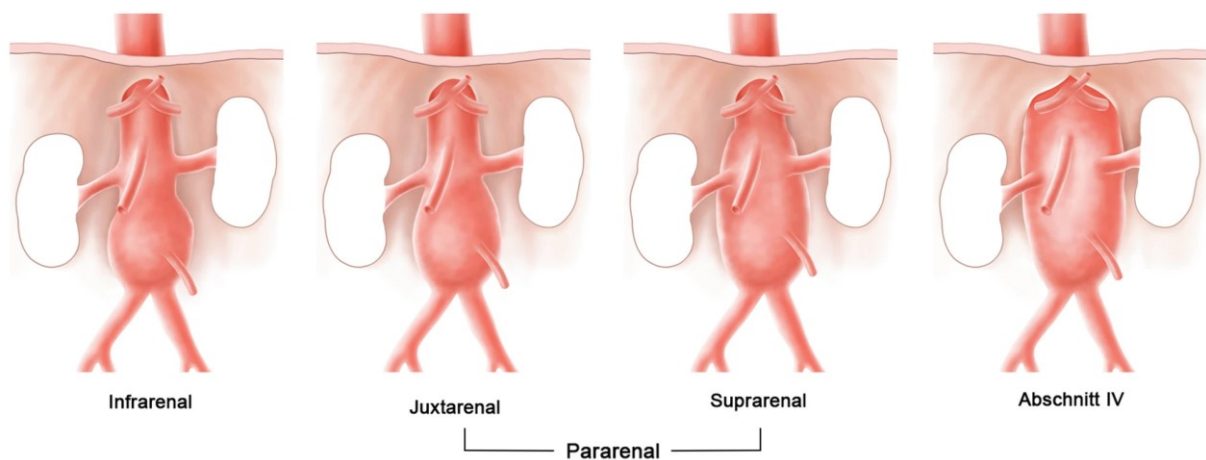
### 1.1.1 Einteilung der Aortenaneurysmen

Eine Einteilung der Aortenaneurysmen kann anhand verschiedener Kriterien erfolgen. Das rein abdominal gelegene Aortenaneurysma stellt mit 78 % die häufigste Lokalisation eines Aortenaneurysmas dar und ist somit weitaus häufiger als die thorakale und thorakoabdominelle Positionierung (Brunkwall et al., 1989). Die Einteilung beim Bauchaortenaneurysma erfolgt nach der Lokalisation in Bezug auf die Nierenarterien (siehe Abb.1). Das infrarenale AAA erstreckt sich nur unterhalb der Nierenarterien, definitionsgemäß befindet sich noch ca. 10 mm gesunde Aorta zwischen Aneurysma und den beiden Arterienabgängen (Wanhainen et al., 2019). Das juxtarenale Aneurysma dehnt sich bis zum Austritt der Aa. renales aus, schließt diese jedoch nicht mit ein. Beim pararenalen AAA werden zusätzlich die Nierenarterien miterfasst, nicht jedoch die Viszeraläste (A. mesenterica superior oder Truncus coeliacus) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018, July 7, Mayer et al., 2020). Der Begriff des pararenalen Aneurysmas wird allerdings von verschiedenen Autoren uneinheitlich verwendet, es erfolgt nicht immer eine Abgrenzung vom juxtarenalen AAA (Mayer et al., 2020) Das suprarenale Aortenaneurysma involviert einen Nierenarterienabgang und erstreckt sich bis zur Basis der



A. mesenterica superior (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018, July 7). Das Abschnitt IV- bzw. Typ-IV-Aneurysma ist gemäß der Crawford-Klassifikation ein thorakoabdominelles Aneurysma, das den größten Teil der abdominalen Aorta inklusive der Abgänge der Viszeraläste einschließt (Crawford et al., 1986, Mayer et al., 2020). In einer vergleichenden Studie mit 427 Patienten mit infrarenalen und juxtarenalen AAA zeigte sich bei 86 % der Patienten eine infrarenale Lokalisation (Ayari et al., 2001).

Eine weitere Einteilung kann anhand der Ätiologie des Aneurysmas erfolgen. Am häufigsten ist die atherosklerotische bzw. degenerative Entstehung zu beobachten. Inflammatorische AAA repräsentieren einen Anteil von ca. 5 % und grenzen sich durch besonders ausgeprägte Entzündungsprozesse in der Gefäßwand von den degenerativen AAA ab (Cavallaro et al., 2001, Debus et al., 2020). Zu den weiteren Aneurysmatypen zählen mykotische AAA durch bakterielle Infektionen, wie z. B. Salmonellen oder Syphilis, außerdem traumatische und poststenotische Aortenaneurysmen. Im Rahmen von seltenen genetischen Erkrankungen wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom können ebenfalls Aortenaneurysmen entstehen, diese betreffen jedoch häufiger die thorakale Aorta. (Debus et al., 2020, Kim and Stansfield, 2017).



**Abbildung 1:** Einteilung der Aortenaneurysmen nach Ausdehnung (Mayer et al., 2020)

### 1.1.2 Epidemiologie

Das abdominale Aortenaneurysma ist eine Erkrankung des höheren Alters. Die Inzidenz bei jüngeren Patienten ist niedrig, steigt jedoch bei Männern ab 50, bei Frauen ab 60 - 70 Jahren signifikant pro Dekade an (Kent, 2014). Die Prävalenz wird laut aktuellen europäischen Screening-Programmen bei Männern über 65 Jahren bei 1 - 2 % angegeben (Oliver-Williams et al., 2018, Sakalihasan et al., 2018, Svensjö et al., 2011). Bei Frauen ist die Prävalenz niedriger, unter Berücksichtigung der variablen Definition eines Aneurysmas liegt sie bei

Frauen ab 70 mit positiver Raucheranamnese bei ungefähr 1 % (Golledge, 2019, Ulug et al., 2016). Damit zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Zahlen in westlichen Ländern, es wird ein Zusammenhang mit dem Rückgang des Tabakkonsums in der Bevölkerung angenommen (Sakalihan et al., 2018). Im Vergleich dazu wurde vor knapp 15 Jahren noch eine Prävalenz von 5,5 % bei Männern und 1,3 % bei Frauen über 65 Jahren beschrieben (Eckstein et al., 2009).

AAA-assoziierte Todeszahlen liegen damit an 12. - 15. Stelle in den USA, UK und diversen europäischen Ländern (Sakalihan et al., 2018). Globale Unterschiede der Prävalenz sind aufgrund einer schlechten Datenlage in vielen Ländern schwierig zu beschreiben. Anhand von altersangepassten Schätzungen ist die Prävalenz in Industrieländern höher als in Entwicklungsländern. Für einige Regionen wie Lateinamerika konnte zuletzt ein Anstieg der AAA-Raten beobachtet werden (Sampson et al., 2014). In Deutschland lag die standardisierte Krankenhausinzidenz von 2005 bis 2014 bei 27,9 bzw. 3,3 pro 100.000 Männer bzw. Frauen (Kühnl et al., 2017).

Die Diagnose des AAAs wird im deutschen Kodiersystem ICD-10-GM über folgende Kodierungen verschlüsselt:

- I71.3 = Aneurysma der Aorta abdominalis, rupturiert
- I71.4 = Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur (Kühnl et al., 2017).

### 1.1.3 Klinische Relevanz

Da sich der Großteil aller AAA asymptomatisch präsentiert, bleiben abdominelle Aortenaneurysmen häufig bis zur Ruptur unentdeckt. Nur 3 - 15 % aller Patienten werden als symptomatisch beschrieben (Soden et al., 2016). Zu den häufigsten Symptomen gehören unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen sowie Komplikationen durch distale Embolisation, Thrombosen und Duodenum- oder Ureterkompression. Gelegentlich wird das Aneurysma als pulsierender Knoten bei einer Selbstuntersuchung getastet (Karkos et al., 2000). Da das symptomatische AAA mit einer steigenden Rupturgefahr und einer erhöhten Langzeitsterberate assoziiert ist, empfiehlt die ESVS ab einem Durchmesser von 55 mm bei Männern und 50 mm bei Frauen eine zeitnahe Operation (Chandra et al., 2018, Wanhainen et al., 2019).

Ein Ultraschall-Screening wird von der European Society for Vascular Surgery (ESVS) derzeit für alle Männer über 65 Jahren empfohlen, für Frauen wird aufgrund der schlechten Datenlage und der niedrigen Prävalenz keine Empfehlung ausgesprochen. Die Society for Vascular Surgery (SVS) dagegen empfiehlt ein einmaliges Screening für Frauen zwischen 65 und 75 mit positiver Raucheranamnese (Chaikof et al., 2018, Wanhainen et al., 2019). In den deutschen Leitlinien der AWMF wird ebenfalls das Screening aller Männer über 65 Jahren

sowie aller Frauen über 65 mit positiver Raucheranamnese empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018, July 7). Eine signifikante Reduktion der AAA-assoziierten Mortalität durch Screening-Maßnahmen konnte bei 64 - 83-Jährigen bereits nach 3 - 5 Jahren demonstriert werden, eine Senkung der Gesamtmortalität wird dagegen erst nach 5 - 7 Jahren erreicht (Eckstein et al., 2009).

#### 1.1.4 Pathogenese des AAAs

Die Aortenwand besteht wie alle anderen Gefäße des menschlichen Körpers aus drei Schichten. Die Intima ist durch eine einzelne Schicht aus Endothelzellen mit Bindegewebe aufgebaut, in der Media befinden sich eine große Anzahl von glatten Muskelzellen eingebettet in Strukturproteine und in der Adventitia lassen sich Fibroblasten mit Kollagenfasern darstellen (Kuivaniemi et al., 2015). Eine Besonderheit der Aorta ist die Windkesselfunktion, die eine Speicherung von 50 % des Schlagvolumens während der Systole erlaubt, welches dann während der Diastole abgegeben wird. Dies wird durch die erhöhte Elastizität der Aorta ermöglicht, die somit als Energiespeicher fungiert (Belz, 1995). Auch zwischen den einzelnen Abschnitten der Aorta lassen sich Unterschiede erkennen, die durch eine unterschiedliche Embryologie zu erklären sind und für eine höhere Prävalenz von Aneurysmen im abdominellen Teil der Aorta verantwortlich sein könnten. Die glatten Muskelzellen des thorakalen Abschnitts wandern im späteren Verlauf der Entwicklung aus der Neuralleiste ein und sind dank einer größeren Anzahl von elastischen Lamellen besser in der Lage, dem hohen Pulsdruck und Ejektionsvolumen standzuhalten. Außerdem zeigen diese Zellen im Vergleich zu denen der abdominellen Aorta unterschiedliche Reaktionen auf verschiedene Zytokine (Tromp et al., 2010).

Die auslösende Ursache des abdominellen Aortenaneurysmas ist bis heute nur unzureichend geklärt. Der Großteil aller AAA wird als atherosklerotisch bezeichnet, wobei nicht klar ist, ob der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Entwicklung eines AAAs ursächlich ist oder nur durch gemeinsame Risikofaktoren zustande kommt (Golledge and Norman, 2010). Verschiedene Gründe sprechen gegen eine kausale Beziehung der beiden. Nicht alle AAA-Patienten weisen ebenfalls eine Atherosklerose auf, zudem ist das AAA eine Erkrankung der Media, während die Atherosklerose sich üblicherweise an der Intima manifestiert (Shimizu et al., 2006). Stattdessen wird ein multifaktorieller und komplexer Mechanismus für die Pathogenese des AAAs angenommen, dem Faktoren auf histologischer, immunologischer, biomechanischer und genetischer Ebene zugrunde liegen (Ailawadi et al., 2003, Kuivaniemi et al., 2015, Wassef et al., 2001).

Auf histologischer Ebene wird eine Entzündungsreaktion beschrieben, die durch eine extensive Infiltration der Media mit Makrophagen und Lymphozyten definiert ist (Ailawadi et al., 2003). Diese Reaktion findet sich nicht nur bei inflammatorischen AAA, sondern bei einem

Großteil aller Aneurysmen (Golledge, 2019). Die eingewanderten Makrophagen bewirken zusammen mit glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen eine verstärkte Expression von Proteasen (Ailawadi et al., 2003). Hervorzuheben ist neben dem Untergang von glatten Gefäßmuskelzellen auch ein Phänotyp-Wechsel, wodurch die Zellen ihre kontraktile Fähigkeit verlieren und stattdessen sekretorische Eigenschaften zeigen (Golledge, 2019, Riches et al., 2013). An den Abbauprozessen der Wandstrukturen sind vor allem Matrix-Metalloproteasen (MMP 2, 3, 9, 13) und Kathepsine (S, K) beteiligt. Sie bewirken einen Untergang von Elastin und Kollagen in der extrazellulären Matrix, was einen strukturellen Defekt und eine Schwächung der Aortenwand hervorruft (Ailawadi et al., 2003, Debus et al., 2020). Die Überexpression von MMP-9 und ein  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel konnten zudem in Zusammenhang mit einer gesteigerten Rupturgefahr gebracht werden (Lindholt et al., 2000).

Eine wichtige Rolle spielen auch hypoxische Verhältnisse in der Gefäßwand. Sie führen über eine verstärkte Expression von *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* zu einer Neovaskularisation, diese bewirkt wiederum eine gesteigerte Migration von Entzündungszellen und kann das Remodeling der Aortenwand beeinflussen (Kobayashi et al., 2002). Insgesamt führen die genannten Prozesse eine Verringerung der Wandintegrität der Aorta herbei, was letztendlich in der Dilatation des Gefäßes resultiert (Debus et al., 2020).

Auf immunologischer Ebene wird immer wieder die Rolle eines exogenen Erregers bei der Ätiologie des AAAs diskutiert. Besonders Antikörper gegen *Chlamydia pneumoniae* wurden über eine molekulare Mimikry in Verbindung mit der Entstehung eines AAAs gebracht, wobei eine klare Evidenz dafür bislang nicht vorliegt (Lindholt and Shi, 2006, Chang et al., 2015).

Der Einfluss einer starken genetischen Komponente der Erkrankung ist aus Bevölkerungsstudien bekannt, inzwischen konnte eine große Anzahl von Genloci identifiziert werden, die an der Entstehung eines AAAs beteiligt sein können (Kent et al., 2010, Kuivaniemi et al., 2015, Sakalihan et al., 2014). In den letzten Jahren werden zudem verstärkt Einflüsse auf epigenetischer Ebene - also eine Modifizierung des Genoms ohne Veränderung der DNA-Sequenz - in der Pathogenese des Bauchaortenaneurysmas untersucht (Kim and Stansfield, 2017). Es konnte u. a. gezeigt werden, dass eine Veränderung der Promotor-Methylierung die Expression der MMP-2 beeinflussen kann (Pereira et al., 2014). In mehreren Studien konnte außerdem eine veränderte Expression von microRNAs bei AAA-Patienten nachgewiesen werden. Wenngleich diese Ergebnisse bislang sehr heterogen sind, könnten sie ein möglicher Angriffspunkt für zukünftige Therapieansätze sein (Maegdefessel et al., 2012, Pahl et al., 2012, Plana et al., 2020, Zhang et al., 2015).

Hämodynamische Verhältnisse und biomechanische Spannung in der Aortenwand sollen nicht nur für die Expansion und Rupturgefahr eines AAAs wichtig sein, sondern auch an der Entstehung eines Aneurysmas beteiligt sein. Flussstudien haben einen ungeordneten Blutfluss und eine erhöhte Wandspannung in der infrarenalen Aorta vorgeschlagen, was u. a. an der

unterschiedlichen Struktur der abdominalen Aorta liegen könnte (Moore et al., 1992). Änderungen der Mechanik konnten in ex-vivo Modellen beispielsweise mit einer verstärkten Aktivierung von MMP in Verbindung gebracht werden (Ailawadi et al., 2003).

Viele einzelne Pathomechanismen konnten in der Entstehung des AAAs demonstriert werden, die Reihenfolge und Zusammenhänge der einzelnen Prozesse sind jedoch bislang nicht ausreichend verstanden (Kuivaniemi et al., 2015).

Ailawadi schlägt eine Pathogenese vor, bei der die Kombination aus hämodynamischem Stress, fragmentierten medialen Proteinen, genetischer Prädisposition und einem unbekanntem immunologischen Mechanismus zu einer Einwanderung von Entzündungszellen in die Aortenwand führt. Diese setzen in der Folge Chemokine, Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies frei, was einen weiteren Einstrom von Leukozyten zur Folge hat. Die weißen Blutkörperchen bewirken eine erhöhte Expression von Proteasen, dadurch kommt es zu Abbauvorgängen der Media und letztendlich zu einer aneurysmatischen Erweiterung der Aorta (Ailawadi et al., 2003).

#### 1.1.5 Rolle des ILT

Der intraluminale Thrombus ist ein neu gebildetes Gewebe, das aus verschiedenen Schichten von Fibrin besteht. Er findet sich bei einem Großteil aller Bauchaortenaneurysmen und hat maßgeblichen Einfluss sowohl auf biochemische als auch mechanische Verhältnisse im Aneurysma (Hans et al., 2005). Luminal befindet sich eine rote, Hämatin-haltige Schicht mit vernetztem Fibrin, an der abluminalen Oberfläche findet eine aktive Fibrinolyse statt (Michel et al., 2011). Zwischen beiden Oberflächen besteht ein Netzwerk aus Verbindungskanälen, die einen Durchtritt von Makromolekülen erlauben (Adolph et al., 1997). Die biologische Aktivität des ILT findet hauptsächlich an der luminal zugewandten Seite statt. Neben der Hämagglutination von Erythrozyten ist eine Fibrin-Vernetzung als Folge einer Plättchen- und Thrombinaktivierung zu beobachten. Weiterhin findet eine Retention von Plasminogen und Gewebsplasminogenaktivator (tPA) statt, die mit dem Einstrom von neutrophilen Granulozyten einhergeht (Houard et al., 2007, Michel et al., 2011). Das freigesetzte Hämoglobin verstärkt über verschiedene Mediatoren den oxidativen Stress im Aneurysma, Plasminogen und tPA entfalten ihre fibrinolytische Wirkung zeitlich und örtlich verzögert, sodass sich der stärkste Effekt der Fibrinolyse in den äußeren Schichten des ILT am Übergang zur Aortenwand zeigt (Fontaine et al., 2002, Michel et al., 2011). Plasmin und Leukozyten bewirken zudem erhöhte Spiegel von MMP, Elastase sowie weiteren Proteasen und bedingen dadurch eine Zerstörung von Zellverbindungen und den Untergang von Zellen (Meilhac et al., 2003, Michel et al., 2011). Vorp et al. konnten überdies zeigen, dass ein ausgeprägter ILT mit hypoxischen Verhältnissen der Aortenwand korreliert, was wiederum mit einem gesteigerten Einstrom von Entzündungszellen und einer Neovaskularisation der Gefäßwand assoziiert ist (Sano et al.,

2014, Vorp et al., 2001). Insgesamt konnten Kazi et al. in Wandabschnitten mit Thrombusablagerung eine Ausdünnung der AAA-Wand, eine Abnahme der elastischen Fasern und der glatten Gefäßmuskelzellen sowie eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen und eine verstärkte Apoptose beobachten (Kazi et al., 2003).

Neben der biologischen Rolle des ILT bestehen auch Zusammenhänge mit den biomechanischen Verhältnissen im Aneurysma. Bei der Entstehung des ILT sollen hohe Scherkräfte an der Aortenwand eine Plättchenaktivierung und somit eine Neubildung des Thrombus begünstigen. Die weitere Ablagerung des Thrombus findet dagegen eher in Regionen mit niedrigeren Scherkräften statt (Biasetti et al., 2011). Die Existenz eines Thrombus scheint zudem wichtige Auswirkungen auf die Spannungsverteilung im Aneurysma zu haben. Mehrere Autoren berichten von einer Verringerung der Wandspannung durch einen dicken ILT (Mower et al., 1997, Wang et al., 2002). Dieser Effekt scheint jedoch von weiteren Faktoren wie dem Alter des ILT oder der Befestigung an der Gefäßwand abzuhängen (Boyd, 2021, Meyer et al., 2010, Tong et al., 2014).

#### 1.1.6 Risikofaktoren

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines abdominellen Aortenaneurysmas zählen Nikotinabusus, hohes Alter, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie und vorbestehende atherosklerotische Veränderungen (Kent et al., 2010).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Prävalenz des AAAs sind bekannt und konnten in vielen großen Populationsstudien gezeigt werden (Forsdahl et al., 2009, Lederle et al., 1997). Aortenaneurysmen bei Frauen sind selten, jedoch präsentieren sie sich häufig mit einem schnelleren Wachstum und höheren Rupturrisiko (Lo et al., 2013). Eine familiäre Prädisposition - definiert durch das Vorhandensein eines AAAs bei einem Verwandten ersten Grades - geht mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einher (Blanchard et al., 2000, Larsson et al., 2009, Wanhainen et al., 2005). Die höchste Prävalenz wurde hier zwischen Brüdern beschrieben (Sakalihan et al., 2014). Zudem konnte ein Erkrankungsbeginn in jüngerem Alter und eine schnellere Wachstumsrate mit einer positiven Familienanamnese assoziiert werden (Baird et al., 1995). Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen wie dem Marfan- oder Loeys-Dietz-Syndrom müssen gesondert betrachtet werden, sie haben aufgrund der angeborenen Bindegewebsschwäche ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Aortenaneurysma zu erkranken (Kim and Stansfield, 2017). Dyslipidämien, besonders die Hypercholesterinämie, werden als Risikofaktor für das AAA angesehen, wengleich der Einfluss deutlich geringer ist im Vergleich zu ihrer Rolle bei der Entstehung von atherosklerotischen Erkrankungen (Kent et al., 2010). Für den Zusammenhang zwischen einer Hypertonie und der Prävalenz des AAAs liegen kontroverse Ergebnisse vor. Während einige Arbeiten eine Assoziation zwischen beiden beobachteten, konnten andere Studien

keinen bzw. nur einen sehr schwachen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen erkennen (Alcorn et al., 1996, Lederle et al., 2000, Lee et al., 1997, Vardulaki et al., 2000). Eine antihypertensive Therapie könnte jedoch einen positiven Effekt haben (Wanhainen et al., 2005).

Der wichtigste Risikofaktor in der Ätiologie des Bauchaortenaneurysmas ist das Rauchen. Das Risiko eines aktiven Rauchers an einem AAA zu erkranken ist 6 - 7-fach erhöht im Vergleich zum Nicht-Raucher (Tang et al., 2016). Es beeinflusst nicht nur die Entstehung, sondern ist auch mit einer schnelleren Wachstumsrate und einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert (Brown and Powell, 1999, MacSweeney et al., 1994). Als Pathomechanismus wird u. a. eine verstärkte Expression von MMP durch Inflammation und oxidativen Stress beschrieben (Perlstein and Lee, 2006). Die Menge und Dauer des Nikotinabusus sind stark mit der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AAAs assoziiert. Mit zunehmender Zeit nach Beendigung des Tabakkonsums ist ein Rückgang der Prävalenz zu beobachten (Kent et al., 2010).

Eine negative Assoziation mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit zeigt sich bei bestimmten ethnischen Gruppen (Afro-Amerikaner, Hispanics, Asiaten), Diabetes sowie einer gesunden Ernährung und sportlicher Aktivität (Kent et al., 2010).

### 1.1.7 Ruptur

Ein AAA wird als rupturiert eingestuft, wenn Blut außerhalb der Adventitia nachgewiesen wird. Man unterscheidet die freie Ruptur mit direkter Verbindung zur Peritonealhöhle von der gedeckten Ruptur (Gawenda and Brunkwall, 2012). Die Ruptur des Aortenaneurysmas stellt einen medizinischen Notfall dar und präsentiert sich mit plötzlich einsetzenden Bauch- oder Rückenschmerzen, Schocksymptomatik und abdomineller Distension. Selten kommt es auch zu Komplikationen wie aorto-enteralen oder aorto-venösen Fisteln (Sakalihan et al., 2005). Die Krankenhausletalität liegt aktuell bei ca. 40 % (Kühnl et al., 2017). Da ein Großteil der Patienten vermutlich aber vor Erreichen der Klinik verstirbt, liegt die Gesamtmortalität bei schätzungsweise über 80 % (Kent, 2014). Wird der Patient bereits im hämorrhagischen Schockzustand ins Krankenhaus eingeliefert und ist ein Aortenaneurysma gesichert, wird eine umgehende Versorgung mittels offener Operation oder EVAR empfohlen. Andernfalls sollte zunächst eine Spiral-CT durchgeführt werden, bevor die Entscheidung für einen offenen oder endovaskulären Eingriff gefällt wird. Unterstützend kann dabei eine permissive Hypotonie angewendet werden, d. h. durch eine bewusste Senkung des Blutdrucks soll der Blutverlust verringert werden (Luther et al., 2021).

Im Jahr 2013 berichtete das statistische Bundesamt in Deutschland von 2209 Patienten mit der ICD-10-Diagnose eines rupturierten AAAs (Grundmann and Debus, 2020, Statistisches Bundesamt, 2015).

Bestimmte Faktoren konnten mit einer Steigerung des Rupturrisikos assoziiert werden. Powell et al. konnten ein 4-fach höheres Rupturrisiko bei Frauen im Vergleich zu Männern aufzeigen (Powell et al., 2002). Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen Rupturrisiko und höherem Alter, erhöhtem Blutdruck sowie fortgesetztem Nikotinabusus (Kuivaniemi et al., 2015, Sweeting et al., 2012).

### 1.1.8 Diagnostik

Da die Möglichkeiten der klinischen Untersuchung beim AAA begrenzt sind, stellen bildgebende Verfahren die erste Wahl bei der Diagnostik dar. Für Screening-Untersuchungen und Überwachung von kleinen Aneurysmen ist die Ultraschalluntersuchung der Goldstandard (Wanhainen et al., 2019). Sie ist günstig, leicht zugänglich und hat eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 100 % (Quill et al., 1989). Allerdings ist sie stark vom Untersuchenden abhängig und kann durch Faktoren wie Übergewicht oder luftgefüllte Darmschlingen eingeschränkt werden (Luther et al., 2021). Die CT-Angiographie wird üblicherweise zur Einschätzung der Krankheitsprogredienz sowie zur Therapieentscheidung und Operationsplanung eingesetzt. Sie bietet eine Darstellung der gesamten Aorta und der genauen Morphologie, gegebenenfalls kann mithilfe einer zusätzlichen Software eine 3D-Rekonstruktion für die Interventionsplanung erfolgen. Nachteile bestehen v. a. für jüngere Patienten durch die hohe Strahlenbelastung, außerdem birgt das eingesetzte Kontrastmittel die Gefahr einer allergischen Reaktion oder Nierenschädigung (Debus et al., 2020). Weitere Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET-CT) sind unüblich und werden nur bei speziellen Fragestellungen wie inflammatorischen AAA oder Protheseninfekten als Zusatzdiagnostik eingesetzt (Wanhainen et al., 2019). Ein Problem aller genannten Bildgebungsverfahren besteht in den unterschiedlichen Messverfahren des max. Durchmessers. Die uneinheitliche Verwendung von Messebene (anterior-posterior oder transversal), Messachse (axial oder perpendicular zur Longitudinalachse), Kalliperpositionierung (Innenkante oder Außenkante der Gefäßwand) sowie der Zeitpunkt der Messung (Systole oder Diastole) führt zu ungenauen Ergebnissen und ist eine wichtige Ursache schlechter Intra- und Interrater-Reliabilitäten (Long et al., 2012, Wanhainen et al., 2019).

Bei Patienten mit kleinen Aortenaneurysmen besteht die Indikation zur regelmäßigen Überwachung mittels sonographischer Bildgebung. Eine Untersuchung im Abstand von 3 Jahren sollte gemäß der ESVS und SVS bei AAA mit einem max. Durchmesser von 3,0 bis 3,9 cm durchgeführt werden, ein jährlicher Termin wird bei 4,0 bis 4,9 cm empfohlen. Ab 5,0 cm Durchmesser sollten die zeitlichen Abstände 3 - 6 Monate betragen (Chaikof et al., 2018, Wanhainen et al., 2019). Die Empfehlungen der deutschen Leitlinien sind für Männer nahezu identisch, ergänzend besteht für Frauen eine gesonderte Empfehlung mit Abständen



von 2 - 3 Jahren bei einem max. Durchmesser von 3,0 bis 3,9 cm, 6 Monaten bei 4,0 bis 4,5 cm und 3 Monaten bei einem Durchmesser von > 4,5 bis 4,9 cm (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018, July 7). Ein Rauchstopp sollte allen Patienten empfohlen werden (Wanhainen et al., 2019).

### 1.1.9 Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten

Die Entscheidung zur Operation eines AAAs wird grundsätzlich durch Abwägung des Rupturrisikos mit dem Operationsrisiko getroffen. Der Eingriff sollte durchgeführt werden, wenn die geschätzte Rupturgefahr das Risiko der geplanten Operation übersteigt. Die Indikation für eine operative Versorgung orientiert sich in den aktuellen Leitlinien der ESVS und SVS am maximalen Durchmesser des Aneurysmas. Bei Männern wird eine Operation ab einem Durchmesser von 55 mm empfohlen, bei Frauen sollte ab 50 mm eine Versorgung erwogen werden. Die ESVS empfiehlt zusätzlich ab einem Wachstum von  $\geq 1$  cm pro Jahr die Vorstellung bei einem Spezialisten mit zusätzlicher Bildgebung (Wanhainen et al., 2019). AAA mit einer klinischen Symptomatik sollten zeitnah behandelt werden, da dies häufig als drohende Ruptur gewertet wird (Chaikof et al., 2018, Wanhainen et al., 2019). Jenen Patienten, die für eine Operation ungeeignet sind, wird von der ESVS eine Überwachung, Abklärung der Vorerkrankungen und Wiedervorstellung empfohlen (Wanhainen et al., 2019). Der Einsatz von weiteren Parametern außer dem max. Durchmesser, z. B. AAA-Volumen oder Wandspannung, wird in den aktuellen Leitlinien nicht zur Einschätzung und Überwachung des Rupturrisikos empfohlen.

Die Standardprozeduren bei der Versorgung von AAA sind die offene Aortenreparatur (*open aortic repair*, OAR) und die endovaskuläre Aortenreparatur (*endovascular aneurysm repair*, EVAR). Eine weitere Variante ist der laparoskopische bzw. laparoskopisch-assistierte Aortenersatz, der eine minimal-invasive Alternative bietet, wenn eine EVAR nicht durchführbar ist. Da die Methode technisch anspruchsvoll und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Ereignissen assoziiert ist, spielt sie eine eher untergeordnete Rolle im Vergleich zu den anderen beiden Verfahren (Ricco et al., 2016, Wanhainen et al., 2019).

#### 1.1.9.1 Offener Aortenersatz

Das Prinzip des offenen Aortenersatzes beinhaltet eine Freilegung der abdominalen Aorta und eine Ausschaltung des aneurysmatischen Teils durch ein Gefäßinterponat (Luther et al., 2021).

Die erste offene Aortenoperation wird 200 n. Chr. durch Antyllus beschrieben, der mithilfe einer proximalen und distalen Ligatur eine zentrale Inzision der Aorta durchführte und den Thrombus entfernte. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte Rudolf Matas die sog.

Endoaneurysmorraphie, bei welcher der Aneurysmasack durch das schichtweise Vernähen der Aortenwand ausgeschaltet wird. Modifiziert wurde die Methode durch Rea, der mithilfe einer Cellophan-Umwicklung eine Raffung des Aneurysmasacks erwirkte. Dubost verwendete 1951 erstmalig eine zwischengeschaltete Prothese aus Aorten-Allograft von Kadavern, ab 1958 wurden vorwiegend Prothesen aus Dacron eingesetzt. Oscar Creech kombinierte 1966 die Methoden von Rea und Dubost und erschuf damit die Vorgehensweise, die sich bis heute kaum verändert hat (Bobadilla, 2013).

Der häufigste Zugang beim offenen Aortenersatz ist die mediane Laparotomie, alternativ kann auch eine quere Oberbauchlaparotomie oder ein Retroperitonealschnitt durchgeführt werden. Nach proximaler und distaler Ausklemmung der Aorta wird das Gefäß eröffnet, gefolgt von der Thrombusausräumung und Überstechung der Lumbalgefäße. Nach dem Nähen der Anastomosen werden diese mithilfe einer Spülung auf Dichtigkeit geprüft, anschließend wird die Klemmung entfernt. Zum Schluss wird der Aneurysmasack über der Prothese vernäht (Luther et al., 2021). Kommt es intraoperativ zum Verdacht einer Minderperfusion des Darms oder der Beckenorgane, sollte eine Reimplantation der A. mesenterica inferior erwogen werden (Wanhainen et al., 2019).

Neben der Narbenhernie treten vor allem pulmonale und kardiale Komplikationen als unerwünschte Folge des offenen Aortenersatzes auf (Luther et al., 2021).

#### 1.1.9.2 EVAR

Bei der EVAR wird der Aneurysmasack von innen versiegelt, ohne die Aortenwand dabei zu eröffnen (Wanhainen et al., 2019).

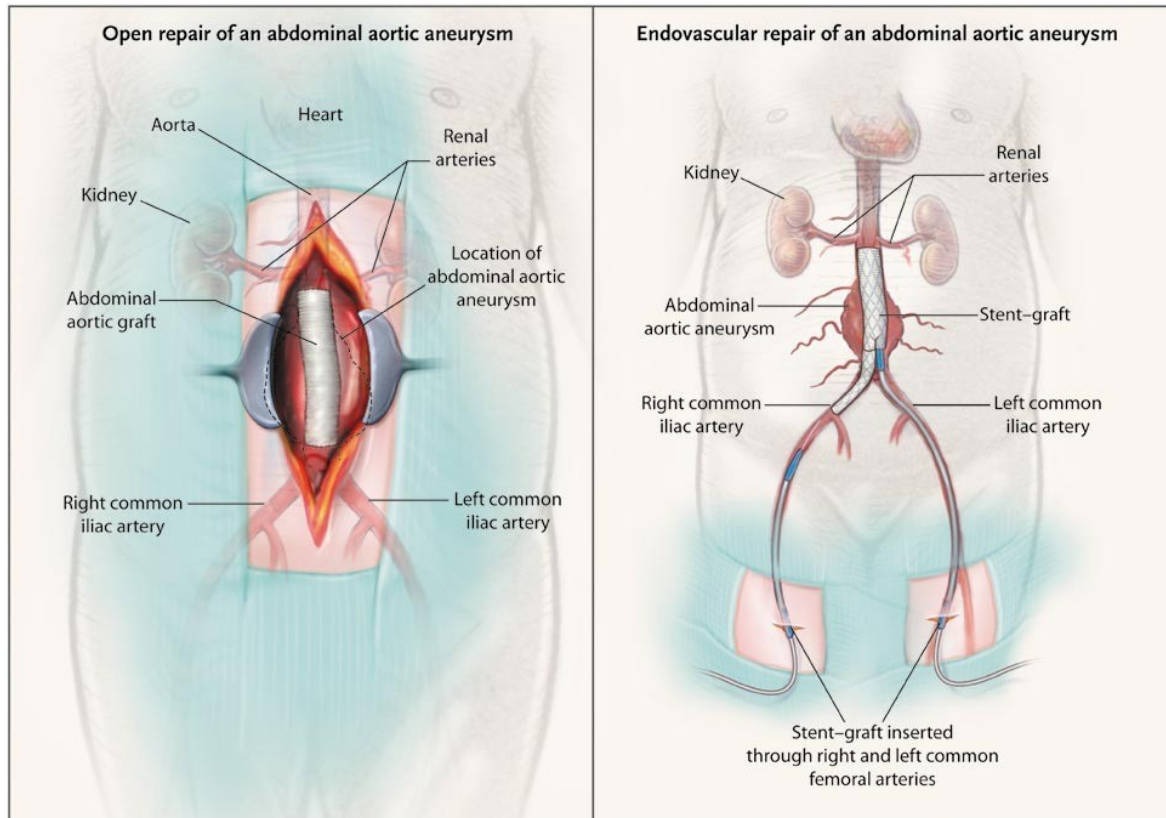
Nach ersten Versuchen einer endovaskulären Versorgung des AAAs im 19. Jahrhundert von Moore und Murchison mithilfe von Nadelkanülierung und „*wire packing*“, gelang Parodi und Palmaz 1990 der Durchbruch mit Stahlstents, die an eine dünne Dacron-Rohrprothese genäht waren (Bobadilla, 2013).

Eine stabile Verankerung und dichte Versiegelung der Prothese sind die wichtigsten und erfolgsentscheidenden Schritte einer EVAR. Die verwendeten Prothesen bestehen zumeist aus zwei oder drei Teilen, genauer gesagt einem doppellumigen Hauptkörper und ein oder zwei Iliakalgliedern (Wanhainen et al., 2019). Sogenannte „*tube-Prothesen*“ - bestehend aus nur einem Teil - kommen selten zum Einsatz, weil hier proximal und distal gesundes Aortengewebe zur Verankerung benötigt wird (Debus et al., 2020).

Bei der EVAR wird zunächst ein Zugang geschaffen, indem die Femoralisgabel über einen Hautschnitt freigelegt oder perkutan punktiert wird. Nach Einführen einer Schleuse und eines Führungsdrahtes wird anfangs eine Angiografie zur Darstellung des AAAs und der Nierenarterien durchgeführt. Im weiteren Verlauf wird der Stentgraft eingeführt und nach richtiger Positionierung unter Röntgenkontrolle freigesetzt, danach werden die Iliakalschenkel

an den Hauptkörper angedockt. Im letzten Schritt erfolgt eine Modulation der Prothese unter angiografischer Kontrolle (Luther et al., 2021). Ein Vergleich der beiden Therapiemöglichkeiten ist in Abb. 2 dargestellt.

Insgesamt sind gewisse anatomische Voraussetzungen für günstige Bedingungen bei der EVAR-Durchführung zu erfüllen. Der Aorten Hals sollte mindestens eine Länge von 15 mm sowie einen Winkel zwischen 30° und 60° zur suprarenalen Aorta aufweisen. Der Halsdurchmesser sollte < 28 mm sein und keine ausgeprägten Kalkanteile umfassen. Die Abwinkelung des Aneurysmas zum Hals sollte 60° nicht überschreiten. Eine starke Thrombosierung und Verkalkung erhöhen die Schwierigkeit einer EVAR, ebenso wie ein großer *tortuosity index* und eine große Anzahl viszeraler Seitäste (Bryce et al., 2015, Luther et al., 2021). Die Iliakalgefäße sollten als Zugangswege einen Durchmesser von mindestens 7 mm besitzen, ein Durchmesser von über 17 mm kann die distale Fixierung des Prothesenschenkels erschweren. Zusätzlich sollte auch bei den Iliakalarterien auf eine möglichst geringe Abknickung, Kalzifizierung und einen kleinen *tortuosity index* geachtet werden (Bryce et al., 2015). Schlechte Ausgangsbedingungen für eine EVAR bestehen ebenfalls, wenn der Patient eine offene A. mesenterica inferior bei beidseits verschlossener A. iliaca interna sowie kräftige Lumbalarterien oder eine Nierenpolararterie mit einem Durchmesser > 2 mm aufweist (Luther et al., 2021). Akzessorische Nierenarterien sind in 9 - 16 % aller Patienten vorhanden und bringen ein Risiko für einen Niereninfarkt oder Typ-2-Endoleckage mit sich (Lareyre et al., 2019, Wanhainen et al., 2019). Soll bei ungünstigen Bedingungen dennoch ein endovaskulärer Eingriff durchgeführt werden, können Spezialprothesen wie gebranchte (mit Seitästen), fenestrierte (mit Fenstern für Seitäste, ggf. in Kombination mit Stents) oder „Chimney“-Prothesen (mit Viszeralästen, die seitlich an der Prothese vorbeilaufen) verwendet werden (Luther et al., 2021). Diese Stentgrafts sind allerdings mit einem hohen Materialaufwand sowie einem höheren Komplikationsrisiko verbunden. Neben der Endoleckage Typ 2 (retrograder Blutfluss aus Viszeralarterien in den AAA-Sack) treten v. a. das Postimplantationssyndrom (systemische Entzündungsreaktion durch Endothelaktivierung) und kardiopulmonale Komplikationen im postoperativen Verlauf auf (Daye and Walker, 2018, Luther et al., 2021).



**Abbildung 2:** Offener Aortenersatz und EVAR eines infrarenalen AAAs (Schermerhorn et al., 2008)

### 1.1.9.3 Offener Ersatz vs. EVAR

Während die offene Operation früher die einzige Behandlungsmöglichkeit darstellte, wurde sie inzwischen zunehmend durch die endovaskuläre Methode abgelöst. Heutzutage stellt die EVAR in den meisten Versorgungszentren die erste Wahl der Therapie dar („*endovascular first*“-Strategie). Von 2005 bis 2014 stieg der Anteil von EVAR in Deutschland von 29 % auf 75 % bei nicht-rupturierten AAA, bei rupturierten nahm die Zahl von 8 % auf 36 % zu (Kühnl et al., 2017). Vorteile der endovaskulären Versorgung sind ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation, eine geringere Verweildauer im Krankenhaus sowie weniger kardiale und pulmonale Komplikationen (Lovegrove et al., 2008). Seit Etablierung der EVAR wurden verschiedene randomisierte kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt, um einen Vergleich zwischen offenem Aortenersatz und EVAR zu ziehen. In Europa und den USA wurden vier große RCTs etabliert, die multizentrischen Studien „EVAR-1“ im Vereinigten Königreich, „DREAM“ in den Niederlanden und Belgien, „OVER“ in den USA sowie „ACE“ in Frankreich (Becquemin et al., 2011, Blankensteijn et al., 2005, Greenhalgh et al., 2004, Lederle et al., 2012). In einer Metaanalyse dieser vier Studien von Powell et al. konnten keine Unterschiede der Gesamtmortalität während der Beobachtungsdauer gezeigt werden (Hazard Ratio 0,99). Eine niedrigere Sterberate konnte in der EVAR-Gruppe für die ersten 6 Monate notiert werden

(46/1393 vs. 73/1390 Todesfälle; Hazard Ratio 0,61,  $p = 0,010$ ), was jedoch größtenteils auf die 2,5-fach geringere 30-Tage-Sterblichkeit zurückzuführen ist. Dieser Vorteil ging langfristig verloren und es zeigte sich eine diskrete, jedoch nicht signifikante Verschiebung der Hazard Ratio in Richtung der offenen Operation. Nach 5 Jahren lagen beide Gruppen mit einer Überlebensrate von ca. 74 % gleichauf. Für die AAA-assoziierte Mortalität zeigte sich ein ähnlicher Verlauf. Während die ersten 30 Tage einen Vorteil der EVAR-Gruppe veranschaulichten, konnte zwischen 30 Tagen und 3 Jahren Beobachtungsdauer kein Unterschied zwischen den Gruppen vermerkt werden. Nach 3 Jahren zeigte sich ein klarer Vorteil der offen operierten Patienten mit einer Hazard Ratio von 5,16. Die Re-Interventionsrate war in allen vier Studien in der EVAR-Gruppe höher (Powell et al., 2017).

#### 1.1.9.4 Pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten

Eine pharmakologische Therapie hat das Ziel, ein Sistieren bzw. eine Reduktion des AAA-Wachstums herbeizuführen und die Notwendigkeit einer Operation zu verringern bzw. hinauszuzögern. Die Pathogenese des AAAs bietet viele verschiedene Angriffspunkte, an denen Medikamente ansetzen können, u. a. antiinflammatorische und antioxidative Wirkstoffe, Proteasenhemmer, sowie Medikamente zur Kontrolle des Blutdrucks oder des Lipidstoffwechsels. In präklinischen Studien konnten bis dato teilweise vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Die Translation von präklinischen in klinische Studien erweist sich jedoch als schwierig, sodass pharmakotherapeutische Maßnahmen bislang nicht zur Standardtherapie des AAAs gehören (Lindeman and Matsumura, 2019). Die ESVS und SVS empfehlen keine spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung des AAAs (Chaikof et al., 2018, Wanhainen et al., 2019). Ein Evidenzgrad 2b existiert lediglich für die Effektivität eines kardiovaskulären Risikomanagements. Unabhängig des Einflusses auf die AAA-Progression, konnte hier ein positiver Effekt in Bezug auf die Überlebensrate nachgewiesen werden (Lindeman and Matsumura, 2019, Huang et al., 2018, Mathisen and Abdelnoor, 2017). Größere randomisierte kontrollierte Studien wurden bisher für Beta-Blocker und ACE-Hemmer durchgeführt, eine Verringerung der AAA-Progression konnte jedoch für keinen der Wirkstoffe belegt werden (Bicknell et al., 2016, Propanolol Aneurysm Trial Investigators, 2002, Lindholt et al., 1999). Bei der Anwendung von Statinen zeigten sich kontroverse Ergebnisse, wobei neuere und größere Studien auf keinen positiven Einfluss bezüglich der AAA-Progression schließen lassen (Bhak et al., 2015, Schlösser et al., 2008, Schouten et al., 2006, van der Meij et al., 2013). Der kardiovaskuläre Nutzen von Statinen ist hingegen überzeugend (Lindeman and Matsumura, 2019). Beim Einsatz von plättchenhemmenden Medikamenten wurde zunächst eine Reduktion der Expansionsrate der AAA angenommen, die in späteren Studien nicht bestätigt werden konnte (Bhak et al., 2015, Ferguson et al., 2010, Lindholt et al., 2008).

Ein weiterer pharmakotherapeutischer Ansatz beinhaltet den Einsatz des Tetrazyklin-Antibiotikums Doxycyclin. Neben der antibiotischen Wirkung, welche auf die Hypothese der persistierenden Chlamydia-pneumoniae-Infektion abzielt, konnte auch eine verringerte Expression von MMP durch die Verabreichung von Doxycyclin in vitro und in vivo demonstriert werden (Curci et al., 2000, Liu et al., 2003). In einer kleinen RCT mit 32 Patienten zeigten sich bei den Verlaufskontrollen nach 6 - 12 und 12 - 18 Monaten signifikant niedrigere Wachstumsraten, nachdem zuvor 3 Monate lang 150 mg Doxycyclin eingenommen wurde (Mosorin et al., 2001). In einer großen RCT mit 286 Patienten und einer niedrigeren Dosis von 100 mg Doxycyclin für 18 Monate konnten die vorherigen Beobachtungen nicht bestätigt werden, sodass eine Dosisabhängigkeit diskutiert wird (Lindeman and Matsumura, 2019, Meijer et al., 2013).

Zuletzt wird der Einsatz des Biguanid-Antidiabetikums Metformin zur Reduktion der AAA-Progression vorgeschlagen (Golledge et al., 2017). Eine negative Assoziation von Diabetes und AAA-Wachstum ist bekannt, wobei nicht endgültig geklärt ist, ob der Effekt durch die Krankheit selbst oder eingesetzte Medikamente zustande kommt (Patel et al., 2018). In mehreren retrospektiven und tierexperimentellen Studien konnte beobachtet werden, dass ein negativer Zusammenhang zwischen der Einnahme von Metformin und der Entwicklung sowie dem Wachstum von AAA besteht (Golledge et al., 2017, Itoga et al., 2019). Der beobachtete Effekt wird aktuell in drei bisher nicht publizierten, prospektiven Studien untersucht.

## **1.2 Biomechanische Analysen zur Risikoeinschätzung**

Aktuell stellt der maximale AAA-Durchmesser das Hauptkriterium für die Therapieentscheidung dar. Die Frage, ob der max. Durchmesser ein verlässlicher Indikator zur Bestimmung des Rupturrisikos ist, wird jedoch seit vielen Jahren unter Gefäßchirurgen diskutiert. In verschiedenen Studien konnte demonstriert werden, dass ein nicht vernachlässigbarer Prozentsatz aller Patienten unterhalb der festgesetzten Grenzwerte rupturiert bzw. einige große Aneurysmen niemals rupturieren (Choksy et al., 1999, Darling et al., 1977, Hall et al., 2000, Laine et al., 2016). Aus biomechanischer Sicht wird die Theorie des max. Durchmesser-Kriteriums auf Basis des Gesetzes von Laplace begründet. Dabei wird angenommen, dass die Wandspannung im Aneurysma proportional zu seinem Durchmesser wächst. Diese Voraussetzung ist bei AAA jedoch nicht gegeben, da es sich nicht um einfache Zylinder oder Kugeln handelt (Vorp, 2007).

Stattdessen ist die Spannung in der Aneurysmawand stark abhängig von der jeweiligen Form des Aneurysmas (Elger et al., 1996, Vorp et al., 1998). AAA sind komplexe geometrische Figuren mit Krümmungen, deshalb erfolgt die Verteilung der Wandspannung wie ein Mosaik über die Oberfläche des Aneurysmas (Kontopodis et al., 2018). Zur exakten Messung der Spannungsverteilung im AAA sind deshalb komplexe biomechanische Modelle notwendig. Da

eine nicht-invasive Messung von biomechanischen Parametern am lebenden Menschen nicht möglich ist, werden computergestützte 3D-Simulationsmodelle auf der Basis von CT-Angiographie-Bildern herangezogen (Kemmerling and Peattie, 2018). In diesen Simulationen kann die Spannung im Aneurysma unter den gegebenen Blutdruckverhältnissen gemessen werden (Auer and Gasser, 2010, Stevens et al., 2017). Zur Spannungsmessung auf der komplexen geometrischen Oberfläche des AAAs werden Finite-Elemente-Modelle eingesetzt. Dabei wird zunächst eine saubere Segmentierung aller relevanten Strukturen des AAAs durchgeführt, die robust gegenüber Artefakten sein sollte. Da die Dicke der Aneurysmawand auf CT-Bildern normalerweise nicht exakt messbar ist, werden hierfür üblicherweise Werte definiert, die aus früheren Gewebe-Untersuchungen bekannt sind (Auer and Gasser, 2010, Kazi et al., 2003). Anschließend wird die Aneurysmaoberfläche in eine große Anzahl von kleinen Volumenelementen unterteilt (siehe Abb. 3), in denen jeweils die Spannung gemessen werden kann (Auer and Gasser, 2010, Erhart et al., 2015). Die Elemente sind an ihren Ecken über sog. Knotenpunkte verbunden, alle Knoten zusammen bilden ein Netz (Teutelink et al., 2012). Die Materialeigenschaften der Aneurysmawand und des ILT werden anhand von mechanischen Testungen einer großen Anzahl entnommener Präparate vorher definiert. Es konnte gezeigt werden, dass selbst starke Variationen der Materialparameter nur zu geringen Fehlern bei der Vorhersage der Wandspannungsverteilung führen und deshalb vernachlässigbar sind (Di Martino and Vorp, 2003, Raghavan et al., 2000). Stattdessen wird angenommen, dass Unterschiede der geometrischen Oberfläche des AAAs stärker die Spannungsverteilung beeinflussen als die Materialeigenschaften (Vorp, 2007).

Für die Messung der Wandspannung als Prädiktor einer Ruptur sind in der Literatur gute Ergebnisse beschrieben. Fillinger et al. konnten 2002 zeigen, dass der *peak wall stress* (PWS) bei rupturierten oder symptomatischen Patienten im Vergleich zu elektiv operierten AAA signifikant höher ist (Fillinger et al., 2002). In einer Folgestudie schlug die gleiche Gruppe vor, dass der PWS ein exakterer Marker für die Rupturanfälligkeit ist als der max. Durchmesser. Die Untersuchung des PWS identifizierte Patienten mit einer späteren Notfalloperation mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 81 % und zeigte damit eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Messung des max. Durchmessers mit einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 70 % (Fillinger et al., 2003). Eine Metaanalyse von Khosla et al. konnte ebenfalls demonstrieren, dass der PWS in der Gruppe der rupturierten und symptomatischen AAA signifikant größer war als in der Gruppe der intakten Aneurysmen (Khosla et al., 2014).

Biomechanische Analysen verfolgen grundsätzlich den physikalischen Ansatz, dass eine Ruptur eintritt, sobald die Wandspannung im Aneurysma die Widerstandskraft der Aortenwand übersteigt. Diesem Leitsatz folgend, hängt das Rupturrisiko neben der Wandspannung also auch stark von der Widerstandskraft der Aneurysmawand ab. Ein gleichmäßiger Anstieg des

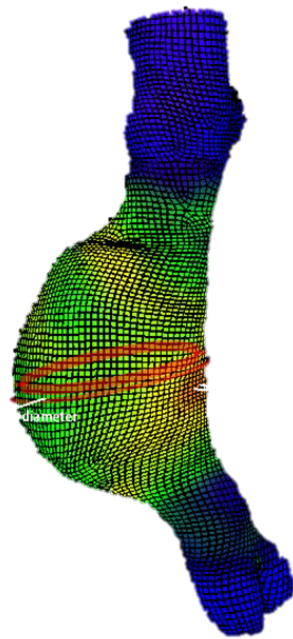
Rupturrisikos mit der Zunahme des PWS kann nur angenommen werden, wenn die Wandstärke im AAA konstant bliebe (Vorp, 2007). Es ist jedoch bekannt, dass es während des Wachstums von AAA zu Abbauprozessen in der Wand kommt und die Widerstandskraft der Wand dadurch modifiziert wird (siehe Kapitel 1.1.4). Mehrere Arbeiten konnten hervorheben, dass die Wandstärke nicht nur zwischen verschiedenen Patienten, sondern auch zwischen verschiedenen Bereichen des AAAs stark variiert (Vande Geest et al., 2006b, Wang et al., 2002). Es muss also neben den rein physikalischen Verhältnissen in einem komplexen Körper bei AAA auch die additive Komplexität eines sich verändernden biologischen Systems berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde der Ruptur-Risiko-Index (RRI) eingeführt, bei dem sowohl der PWS als auch die Wandstärke zur Bestimmung des Rupturrisikos berücksichtigt werden. Er berechnet sich aus dem Verhältnis der Wandspannung zur Wandstärke und ergibt einen einheitslosen Wert. Erreicht der RRI einen Wert größer 1, sollte von einer drohenden Ruptur ausgegangen werden (Stevens et al., 2017, Vande Geest et al., 2006a).

Seit der Einführung dieses Index konnten mehrere Arbeiten eine Überlegenheit des RRI im Vergleich zum PWS bei der Einschätzung des Rupturrisikos demonstrieren. In vier Arbeiten konnte anhand des *peak wall rupture index* (PWRI) besser zwischen den Gruppen der rupturierten und nicht-rupturierten AAA differenziert werden (Erhart et al., 2016, Gasser et al., 2010, Siika et al., 2018, Siika et al., 2019). Diese Beobachtungen konnten auch in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Singh et al. bestätigt werden (Singh et al., 2021). Erhart et al. zeigten in ihrer Studie zudem, dass der PWRI am präzisesten zwischen asymptomatischen und symptomatischen AAA unterschied (Erhart et al., 2015).

Die biomechanischen Analysen bei Aortenaneurysmen haben sich seit der erstmaligen Etablierung stark weiterentwickelt. Neuere Modelle berücksichtigen verstärkt ILT- und patientenspezifische Eigenschaften für die Finite-Elemente-Simulation. In diesen wird u. a. eine Modifizierung der Wanddicke durch Thrombusablagerung im AAA sowie eine inhomogene Steifigkeit des ILT berücksichtigt. Für die Schätzung der Wandstärke werden Modelle eingesetzt, die auch patientenspezifische Faktoren einkalkulieren (Gasser et al., 2010, Vande Geest et al., 2006a). Gasser et al. konnten in einem Vergleich von verschiedenen Modellen zeigen, dass die Berücksichtigung des ILT in der FE-Simulation die Vorhersagekraft der biomechanischen Analyse deutlich erhöht (Gasser et al., 2010).

Heutzutage sind diverse kommerzielle Softwares verfügbar, die eine schnelle und einfache Anwendung ermöglichen (Kemmerling and Peattie, 2018, Wanhainen et al., 2016).





**Abbildung 3:** Unterteilung der Aneurysmaoberfläche in kleine Volumenelemente; Darstellung der Wandspannung (v. Mises Stress) in Kilo-Pascal (kPa) auf einer farbkodierten Skala in den einzelnen Elementen (aufsteigend von blau nach rot)

### 1.3 Fragestellung der Arbeit

Die Arbeit umfasst insgesamt drei Projektteile, die sich mit unterschiedlichen Fragestellungen zur Geometrie und Rupturrisikoabschätzung beim AAA auseinandersetzen. Alle drei Bereiche rekrutieren die jeweilige Patientenkohorte aus der Gesamtheit aller Patienten mit AAA, die am Klinikum rechts der Isar als universitäres Zentrum der Maximalversorgung in einem festgelegten Zeitraum von 15 Jahren behandelt wurden. Daraus wurden anhand spezifischer Einschlusskriterien jeweils für die nachfolgenden Fragestellungen die relevanten Subgruppen identifiziert.

#### 1.3.1 Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre

Das abdominelle Aortenaneurysma ist die häufigste Lokalisation dieser Pathologie. Unterschieden wird prinzipiell anhand der Beziehung zu den Nierenarterien und damit dem nicht-aneurysmatischen Aneurysmahals sowie der Einbeziehung der Iliakalarterien, die ebenfalls pathologisch erweitert sein können.

In den letzten vier Jahrzehnten hat sich die Therapie des AAAs mit Einführung der EVAR in den 90er Jahren stark verändert (siehe Kapitel 1.1.9).

Der Wandel, insbesondere der Behandlungsstrategie („*endovascular first*“), lässt Veränderungen in Bezug auf das Patientengut und die Aneurysma-Eigenschaften der offen operierten Patienten vermuten. Aus diesem Grund sollte im ersten Teil der Arbeit eine Untersuchung von patientenspezifischen und morphologischen Daten über einen längeren Zeitraum erfolgen.

Hypothese: Durch den zunehmenden Einsatz der endovaskulären Versorgung handelt es sich bei den verbliebenen offen zu operierenden Patienten v. a. um komplexere Aneurysmen mit kürzeren Halsen und veränderter Morphologie, die sich im Laufe der letzten 15 Jahre deutlich verändert haben. Die veränderte Komplexität der AAA zeigt Auswirkungen auf operative und postoperative Details.

#### 1.3.2 Teil 2: Lokale Messung von biomechanischen Parametern im AAA

Im Rahmen grundlagenwissenschaftlicher, z. B. histologischer oder biochemischer Analysen zum AAA, spielt häufig die entsprechende Aneurysma-Morphologie bzw. die zugehörige biomechanische Rupturanalyse keine Rolle.

Neben einer allgemeinen biomechanischen Analyse von AAA kann eine lokale Messung der Parameter Aufschluss über die biomechanischen Verhältnisse in einem bestimmten Bereich des Aneurysmas geben. Da für einen großen Teil der Patienten intraoperativ entnommene Proben vorlagen, sollte im zweiten Teil der Arbeit eine Messung von biomechanischen Werten

in der Region des Präparats erfolgen. Dieses entstammt vorzugsweise der links-ventralen Aussackung des Aneurysmas.

Hypothese: Mit einer neuen, speziell für diesen Zweck entwickelten Methode kann einfach und reproduzierbar in einem großen Patientenkollektiv eine lokale Messung des PWS und PWRR im Aneurysma durchgeführt werden.

### 1.3.3 Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum

Die meisten Studien zur biomechanischen Untersuchung des AAAs beschränken sich bei der Analyse auf nur einen Messzeitpunkt. Sequentielle Analysen zur Veränderung der Biomechanik sind rar und sequentielle Analysen bis hin zur Ruptur fehlen nahezu vollständig. Zusätzlich verändern sich im gleichen Intervall natürlich auch die morphologischen Messwerte. Mittels linearer Transformation, einer ebenfalls neu entwickelten Technik, kann eine Prädiktion der maximalen Stresspunkte anhand von unveränderlichen Fixpunkten im Aneurysma vorhergesagt und deren Verschiebung quantifiziert werden.

Hypothese: Die morphologischen und biomechanischen Parameter, zusätzlich zum maximalen AAA-Durchmesser, zeigen eine relevante Veränderung über die Zeit. Es existiert eine Korrelation zwischen diesen morphologischen und biomechanischen Veränderungen und die Verschiebung der Maximalpunkte steht in einem Zusammenhang mit den morphologischen Veränderungen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Initial wurde die Datenbank des Krankenhaus-Information-Systems (KIS) nach allen Patienten durchsucht, die im Zeitraum von 2005 bis 2019 einen offenen Aortenersatz an der Klinik und Poliklinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie am Klinikum rechts der Isar erhielten. Aus diesen Patienten wurden die Kohorten der einzelnen Projektteile anhand verschiedener Einschlusskriterien definiert.

#### 2.1.1 Studienkohorte der morphologischen Analyse (Teil 1)

Im ersten Teil der Arbeit wurden Patienten mit infra- oder juxtarenaler Lokalisation des AAAs eingeschlossen, an denen eine erfolgreiche morphologische Analyse mit *Endosize* möglich war. Ausschlusskriterien waren andere Lokalisationen, Rupturen und seltene Ätiologien wie Marfan-Syndrom oder Post-Dissektions-Aneurysmen (siehe Abbildung 4).

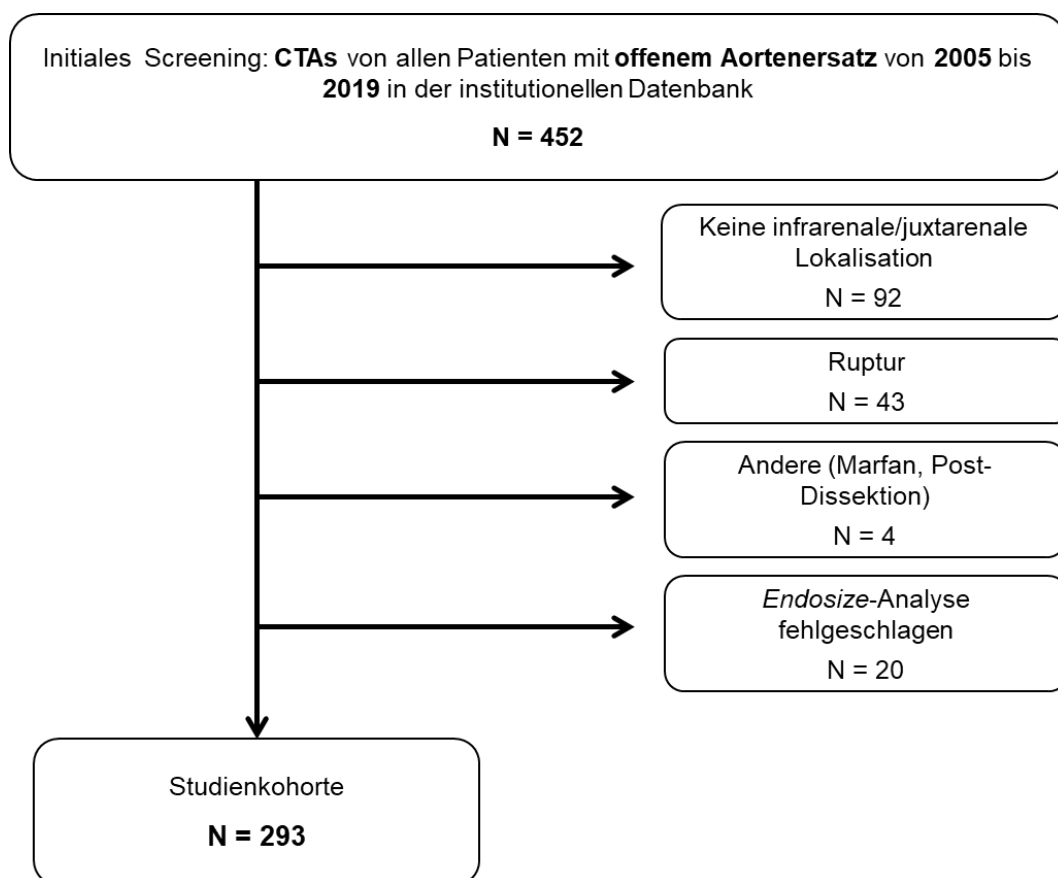


Abbildung 4: Kohorte Projektteil 1

### 2.1.2 Patientengruppe der lokalen Messung (Teil 2)

Für den zweiten Teil der Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die bei infra- oder juxtarenaler Lokalisation über eine histologische Probe verfügten und an denen eine VASCOPS-Analyse erfolgreich durchführbar war. Ausgeschlossen wurden Fälle mit seltener Krankheitsätiologie und unzureichender CT-Qualität (siehe Abb. 5).

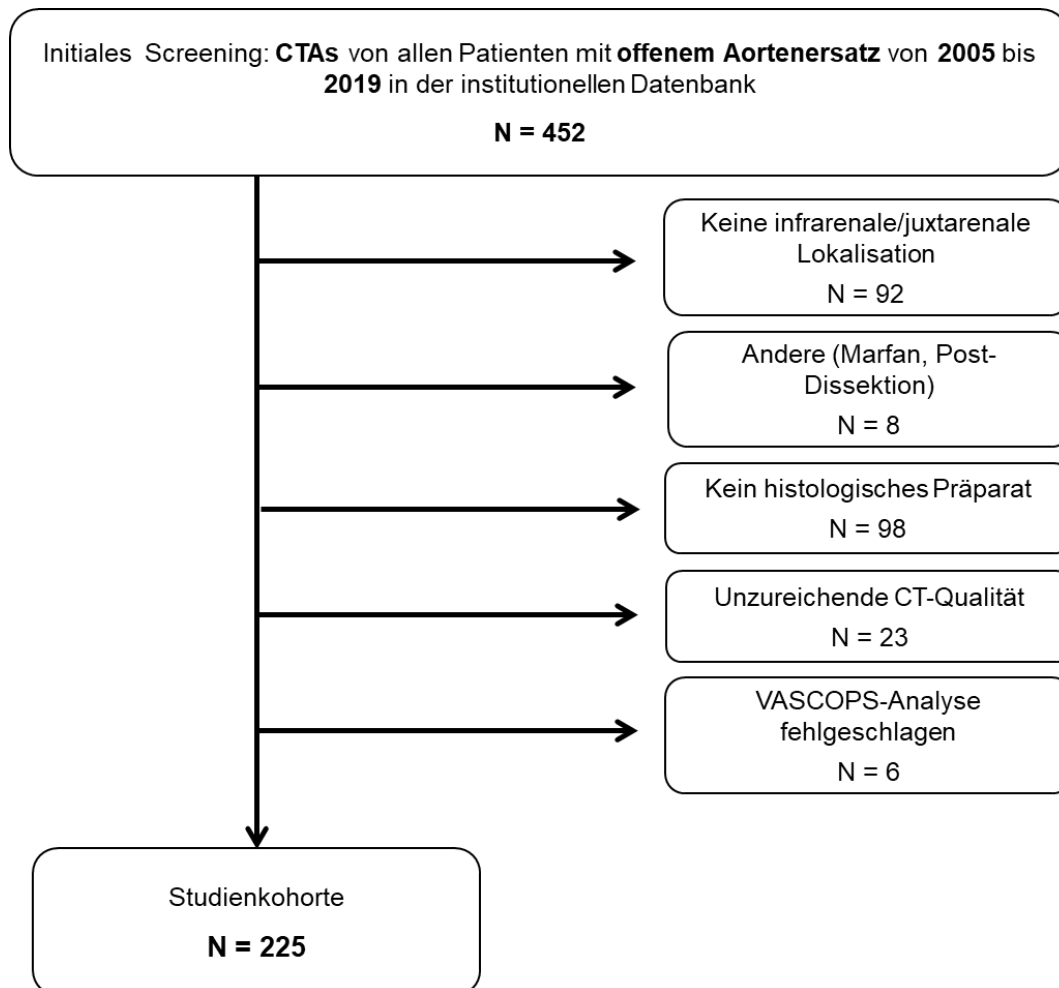


Abbildung 5: Kohorte Projektteil 2

### 2.1.3 Kohorte der sequentiellen Analyse (Teil 3)

Einschlusskriterien für diesen Projektteil waren Patienten mit infra- oder juxtarenalem AAA, bei denen zwei konsekutive CT-Aufnahmen im präoperativen Verlauf vorhanden waren und eine erfolgreiche strukturelle Analyse möglich war. Ausschlusskriterien waren wiederum seltene Ätiologien und Rupturen (siehe Abb. 6).

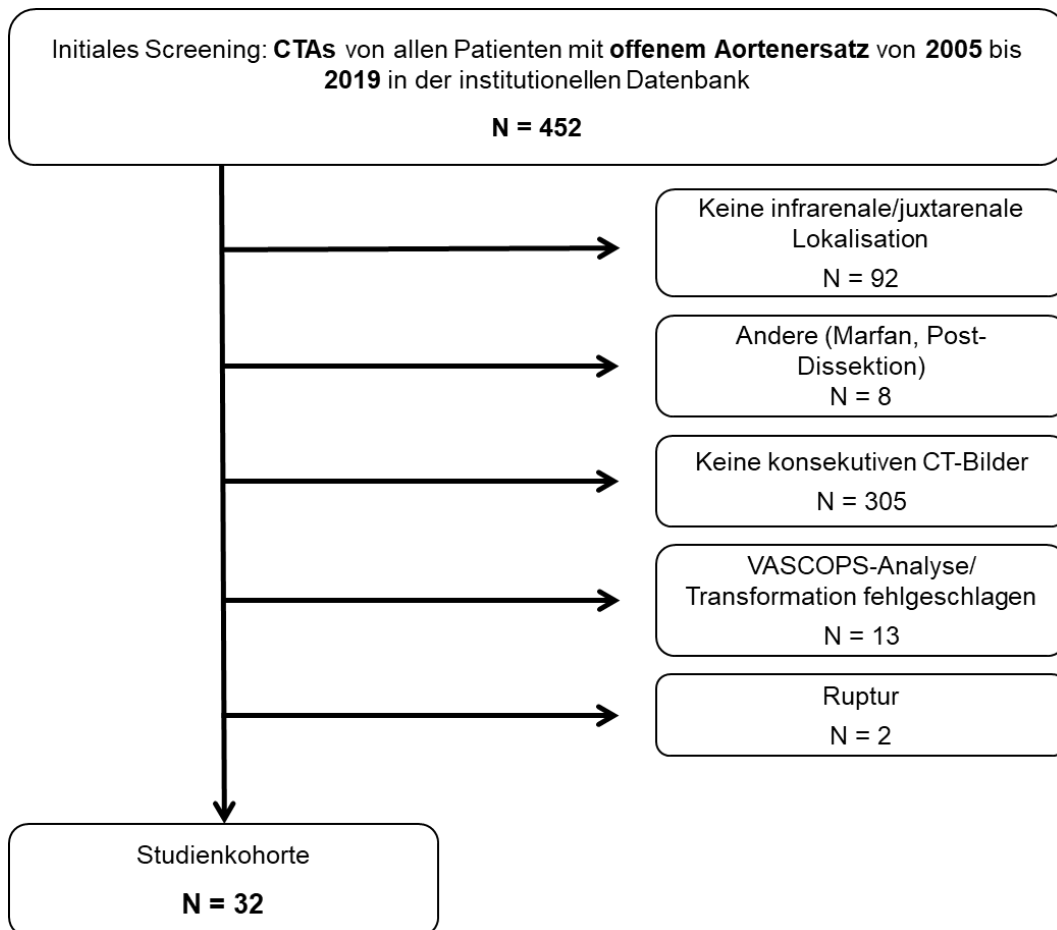


Abbildung 6: Kohorte Projektteil 3

## 2.2 Erhebung von klinischen Merkmalen

Klinische Daten wurden aus Arztbriefen, Laborberichten sowie archivierten Befunden der krankenhausinternen Datenbank gesammelt. Dokumentiert wurden neben patientenspezifischen Daten auch Informationen des operativen und postoperativen Verlaufs. Bei den patientenspezifischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Symptomatik, Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten (Hypertonie, Rauchen, KHK, PAVK, Hyperlipidämie, Diabetes, COPD, Niereninsuffizienz, Übergewicht), Medikation (Plättchenhemmung, ACE-Hemmer, Statine, Metformin, Insulin) sowie verfügbare Laborwerte (CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Serumkreatinin) der Studienteilnehmer zum Operationszeitpunkt betrachtet. Bei den Laborparametern erfolgte eine Einteilung in pathologisch bzw. nicht pathologisch anhand der in Tabelle 1 dargestellten Grenzwerte.

Bezüglich des operativen und postoperativen Verlaufs wurden im ersten Projektteil lediglich die Operationsdauer und die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer der Patienten erhoben und für eine Korrelations- und Regressionsanalyse verwendet.

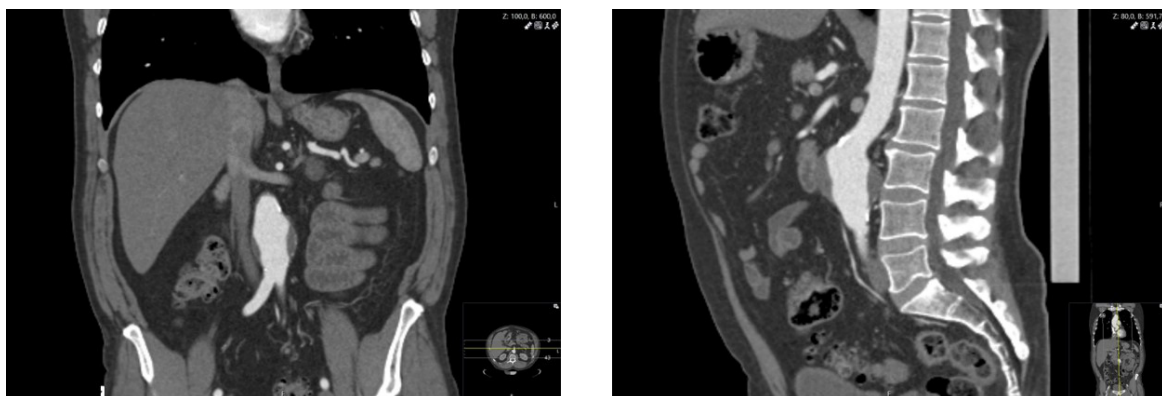
Da es bei der Patientenkohorte Überschneidungen zwischen verschiedenen Promotionsarbeiten gab, wurde dieser Teil der Arbeit, die retrospektive Akquise der Patientendaten, zwischen mehreren Doktoranden aufgeteilt.

CRP	≥ 0.5 mg/dl
Leukozyten	< 3.5 oder > 9.5 x 10 <sup>3</sup> /μl
Thrombozyten	< 80 mg/dl
Kreatinin	> 1,2 mg/dl

**Tabelle 1: Pathologische Grenzwerte der Laborparameter.**

### 2.3 CT-Angiographie-Bilder

Die Durchführung der morphologischen und biomechanischen Analysen erfolgte auf der Basis von CT-Angiographie-Bildern. Diese wurden aus dem institutionellen PACS-System in die jeweilige Software importiert. Optimalerweise umfassten die Bilder den Bereich zwischen Zwerchfell und Leiste. Die Aufnahmen durften zum OP-Zeitpunkt nicht älter als 2 Monate sein, bei der sequentiellen Analyse galt dies logischerweise nur für die präoperativen Aufnahmen. Für die *Endosize*-Analyse wurden Bilder jeweils in koronarer, sagittaler und axialer Schichtung benötigt, für die Untersuchungen in *VASCOPS* genügten axiale Aufnahmen. Eine geringe Schichtdicke der CTA von 1 - 3 mm wurde vorausgesetzt, um eine möglichst genaue Analyse zu gewähren. Eine gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels sowie eine regelrechte Positionierung des Patienten ohne Bewegungsartefakte bestimmten maßgeblich die Qualität der Analysen.



**Abbildung 7:** CTA-Bild eines AAAs; koronare (links) und sagittale Ansicht (rechts)

### 2.4 Morphologische Analyse mit der Software *Endosize*

Zur Untersuchung der morphologischen Parameter wurde die kommerzielle Software *Endosize*® (copyrights © 2017-2022, Therenva SAS, Rennes, France) eingesetzt. Die Software wurde zur 3D-basierten Prothesenplanung von EVAR-Eingriffen entwickelt, sie kann

aber ebenfalls zur klinischen Überwachung und für wissenschaftliche Zwecke genutzt werden. Die Vermessung erfolgt hier mithilfe einer *Centerline*-basierten Methode. Die Grundlage der Methode bildet eine klare Darstellung der Aortenstruktur in 3D, dadurch kann eine Extraktion der *Centerline* und des Gefäßlumens erfolgen. Dafür werden verschiedene Segmentierungsalgorithmen eingesetzt, bei denen eine Abgrenzung zwischen aorto-iliakalen und knöchernen Strukturen sowie eine Bestimmung der *Centerline* von Gefäßästen stattfindet. Die Erstellung des 3D-Modells anhand von 2D-CT-Aufnahmen wird mithilfe von bildsynthetischen Prozessen sowie Berechnungen entlang der Krümmungsachsen des Gefäßes realisiert (Kaladji et al., 2010). Eine Validierung der Methode erfolgte bereits in früheren Arbeiten (Kaladji et al., 2012, Kaladji et al., 2010). Weitere Informationen finden sich auf der Homepage des Unternehmens <https://www.therenva.com/endosize>.

#### 2.4.1 Ablauf der Analyse

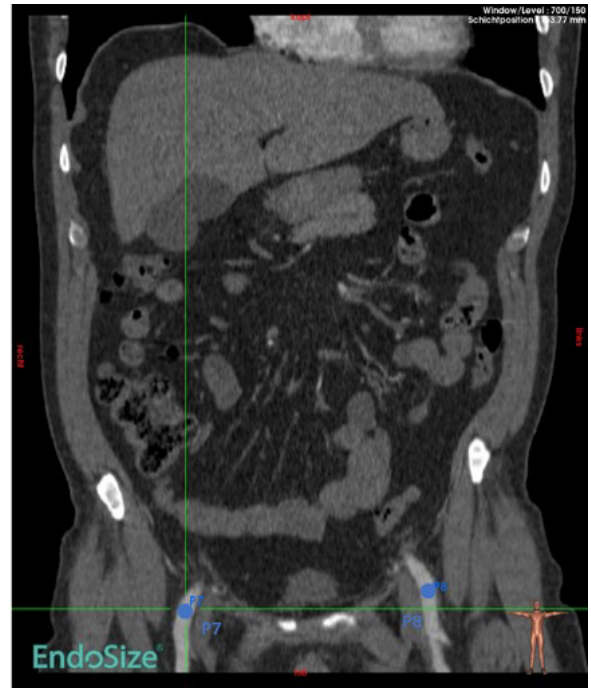
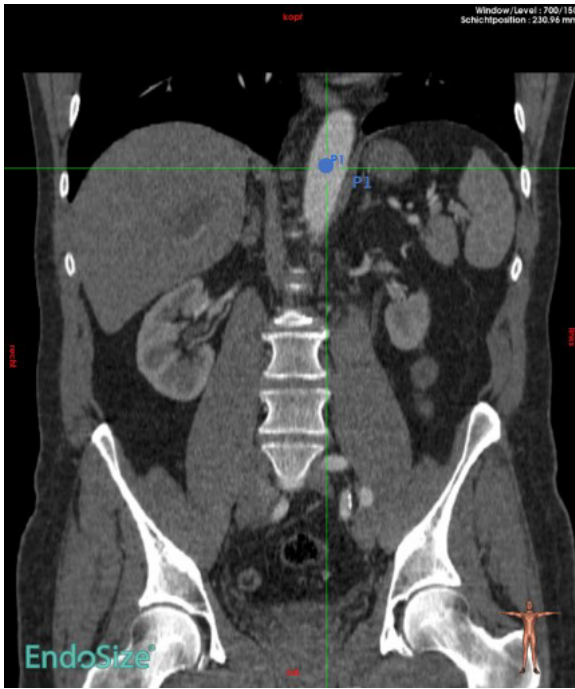
##### Import der CT-Aufnahmen

Zu Beginn wurden die CTA-Bilder in die *Endosize*-Software importiert. Die Aufnahmen konnten daraufhin im Programm in koronarer, sagittaler und axialer Ebene angezeigt und bearbeitet werden.

##### Positionierung der Basispunkte

Zur Bildung der *Centerline* mussten drei Basispunkte (P1, P7, P8) in verschiedenen Gefäßabschnitten platziert werden. Diese fungierten als Ausgangspunkte für das Erstellen der *Centerline*. Für die Position der drei Punkte wurde das Lumen der suprarenalen Aorta auf Höhe des Zwerchfells sowie jeweils das Lumen der Arteria femoralis communis rechts und links auf Höhe des Leistenbands gewählt (siehe Abb. 8). Für diesen Schritt wurde individuell die jeweilige CT-Schnittebene verwendet, die ein adäquates Platzieren der Punkte möglichst zentral innerhalb des Lumens erlaubte.

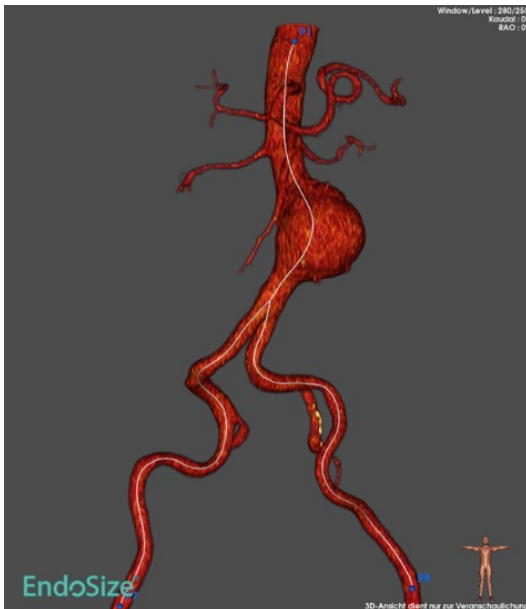




**Abbildung 8:** Positionierung der drei Basispunkte (in blau)

### Erstellung der Centerline

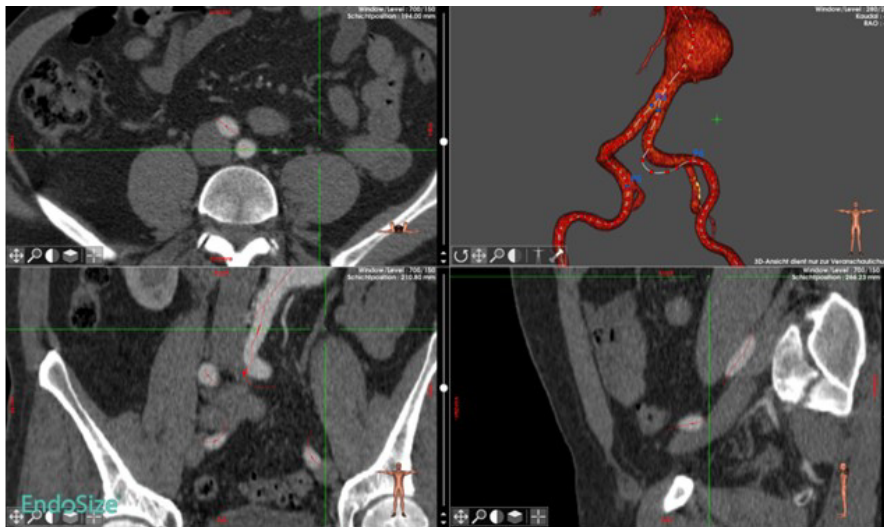
Nach Bestätigung der Positionen wurde die *Centerline* automatisch gebildet und ein 3D-Modell des Aneurysmas wurde erstellt, in dem der Verlauf der *Centerline* erkennbar ist (siehe Abb. 9).



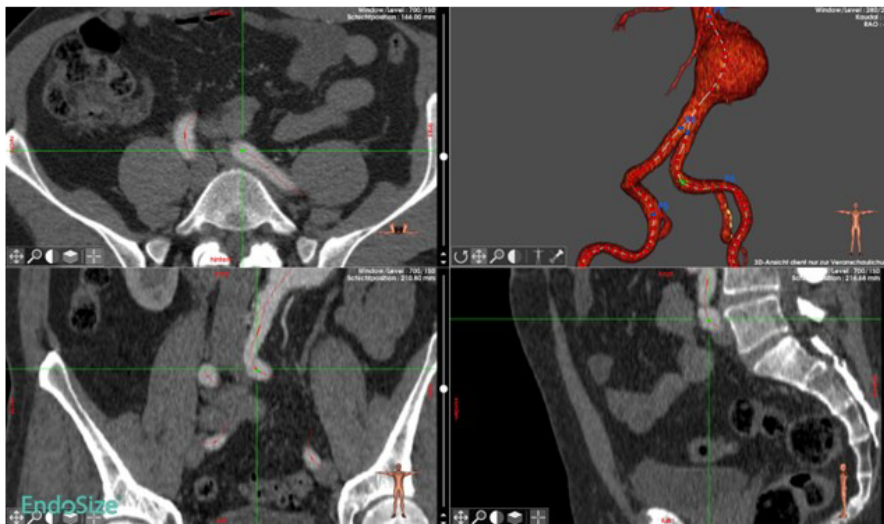
**Abbildung 9:** 3D-Modell mit *Centerline* (in weiß)

## Korrektur der Centerline

Bestimmte Faktoren wie eine schlechte Bildqualität oder eine unzureichende Kontrastmittelverteilung - z. B. durch stenosierte Gefäßabschnitte - können Fehler der *Centerline* verursachen, weil eine Abgrenzung des AAAs vom umgrenzenden Gewebe nicht möglich ist. In diesen Fällen konnte eine manuelle Modifikation der *Centerline* erfolgen, indem unter Einsatz der verschiedenen Schnittebenen einzelne Punkte auf der *Centerline* verschoben oder hinzugefügt wurden (siehe Abb. 10).



(A)

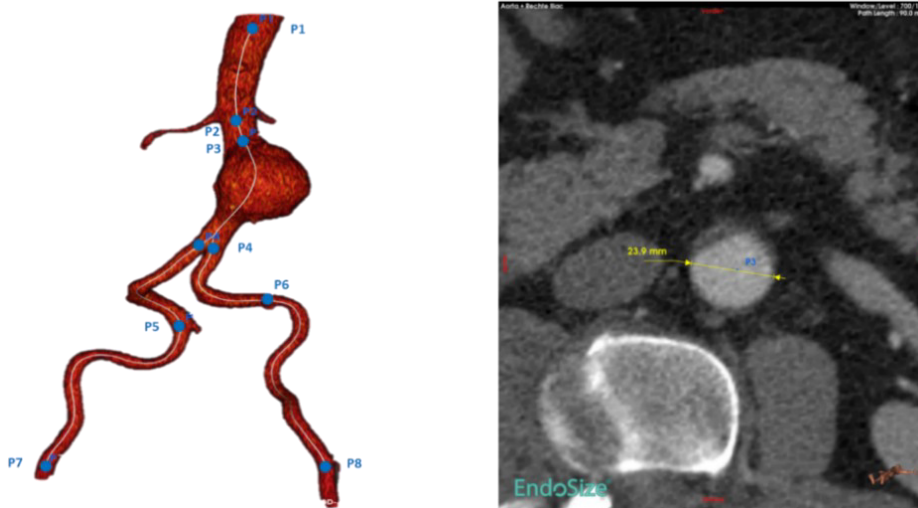


(B)

**Abbildung 10:** Korrektur der *Centerline*: fehlerhafter Verlauf der *Centerline* (A); korrigierte *Centerline* (B); Ansicht jeweils koronar, sagittal, axial und im 3D-Modell

### Automatische Messung der morphologischen Parameter

Im nächsten Schritt mussten fünf weitere Punkte auf Höhe der distal gelegenen Nierenarterie (P2), der distalen Halsgrenze (P3), der Aortenbifurkation (P4) und der rechten (P5) bzw. linken Iliakalbifurkation (P6) positioniert werden (siehe Abb. 11). Anhand dieser Punkte erfolgten nun die automatische Längen- und Durchmessererhebungen sowie Winkelmessungen im AAA. Die Durchmesser wurden standardmäßig perpendicular zur *Centerline* zwischen den Innenkanten der Gefäßwand gemessen. Für alle erhobenen Durchmesser erfolgte eine individuelle Überprüfung und ggf. Korrektur, da eine stärkere Kalzifizierung oder Ablagerung von Thrombus zu einer falschen Platzierung des Messcallipers bei der automatischen Messung führen konnte.



**Abbildung 11:** Darstellung aller Messpunkte im 3D-Modell in blau (links); Überprüfung der automatischen Durchmesser-Bestimmung in der *Centerline*-Schnittebene (rechts)

### Messung der Kalzifikation

Die Messung der Kalzifikation wurde mithilfe eines speziellen Werkzeugs in *Endosize* ermöglicht. Hier musste zunächst der gewünschte Messbereich zwischen zwei Punkten festgelegt werden, dann erfolgte eine automatische Messung in diesem Abschnitt. Der jeweilige Kontrastbereich, in welchem Kalk identifiziert wird, wurde dabei selbstständig von der Software vorgeschlagen. Eine manuelle Anpassung der festgelegten *Hounsfield Units* musste jedoch in den meisten Fällen ergänzt werden, da sonst umliegendes Gewebe wie Knochen fälschlicherweise als Kalk eingestuft wurde. Die korrekte Erfassung des Kalks wurde in allen CT-Schichten des Messbereichs kontrolliert.

### Bestimmung der *tortuosity indices*

Für die Bestimmung der *tortuosity indices* wurde die Strecke des tatsächlichen Verlaufs, entsprechend der *Centerline*, und die kürzeste Verbindung, entsprechend der Luftlinie, zwischen zwei definierten Punkten gemessen. Eine automatische Streckenmessung erfolgte hier wiederum nach Festlegung der beiden Grenzpunkte.

## 2.4.2 Messparameter

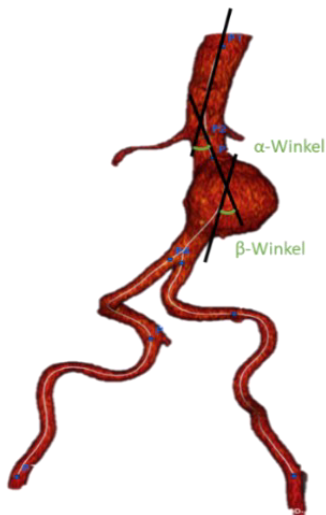
### Lokalisation des AAAs

Die Lokalisation bezeichnet die Position des AAAs in Bezug auf die Nierenarterien. Ab einer Halslänge von  $\geq 10$  mm wurde die Lokalisation des AAAs als infrarenal klassifiziert, bei einem kürzeren Hals erfolgte die Einstufung als juxtarenales Aortenaneurysma.

### Alpha- und Beta-Winkel

Der Alpha-Winkel stellt ein Maß für die Abknickung der suprarenalen Aorta zum Aneurysmahals dar. Der Beta-Winkel wird zwischen der *Centerline* des Halses und des Aneurysmas gemessen und beschreibt folglich die Abwinkelung des Aneurysmas zum AAA-Hals.

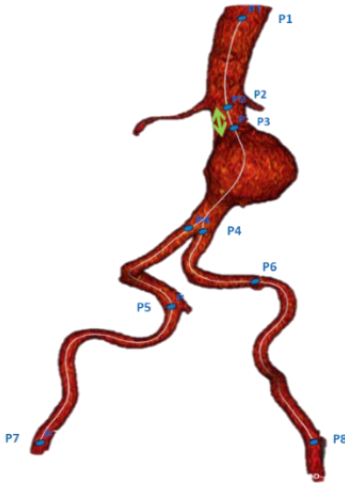
In der verwendeten Software wurden nicht die direkten Winkel der beiden Achsen gemessen, sondern die jeweiligen Nebenwinkel (siehe Abb. 12).



**Abbildung 12:** Messung von Alpha- und Beta-Winkel (in grün)

## Halslänge

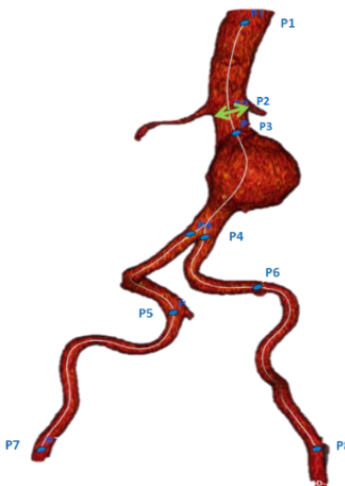
Der Aortenals beschreibt den gesunden, nicht aneurysmatischen Abschnitt der Aorta zwischen Abgang der beiden Nierenarterien und Beginn des Aneurysmas. Die Länge des Halses wurde zwischen P2 und P3 gemessen (siehe Abb. 13).



**Abbildung 13:** Messung der Halslänge (in grün)

## Proximaler Halsdurchmesser

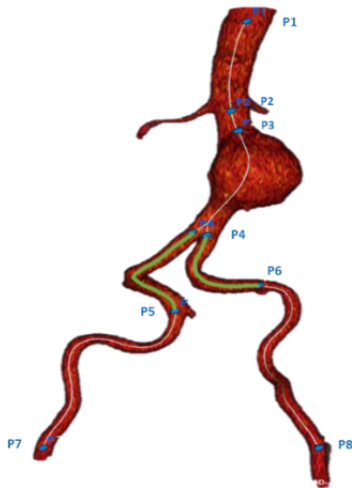
Er beschreibt den Durchmesser der Aorta im proximalen Teil des Halses, die Messung erfolgte auf Höhe von P2 (siehe Abb. 14).



**Abbildung 14:** Messung des proximalen Halsdurchmessers (in grün)

## Länge der Iliakalarterien

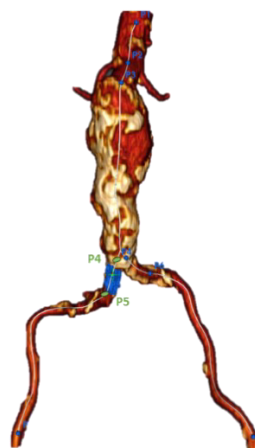
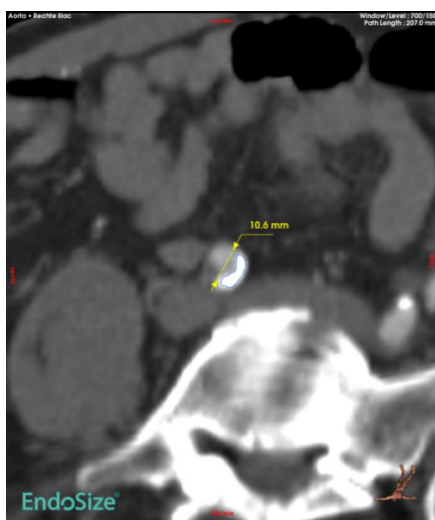
Eine automatische Längenmessung erfolgte für die beiden Aa. iliacaes communes zwischen den Punkten P4 und P5 bzw. P4 und P6 (siehe Abb. 15).



**Abbildung 15:** Längenmessung der Aa. iliacaes communes (in grün)

## Mittlere Kalzifizierung

Da eine Bestimmung des Kalks im Aneurysma selbst technisch nicht möglich war, wurde die Kalzifikation der beiden Aa. iliacaes communes bestimmt (siehe Abb. 16). Der Wert der Kalzifizierung wurde jeweils für die rechte und linke A. iliaca communis in Prozent bestimmt, also im Abschnitt der *Centerline* zwischen P4 und P5 bzw. P4 und P6. Aus beiden gemessenen Werten wurde schließlich der Mittelwert errechnet.



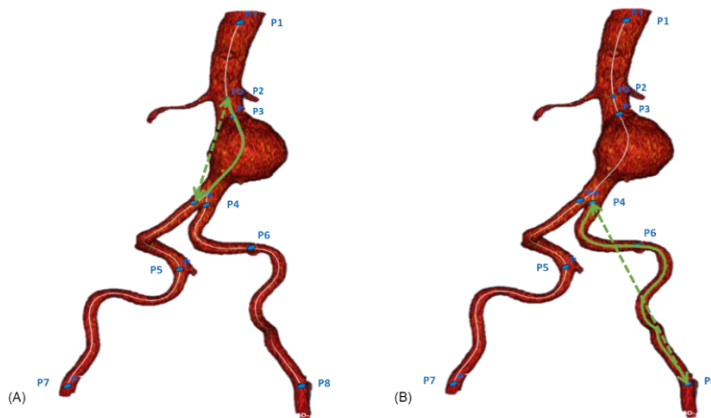
**Abbildung 16:** Bestimmung der Kalzifizierung: Darstellung des identifizierten Kalks (in blau) in der *Centerline*-Schichtung (links) und im 3D-Modell zwischen P4 und P5 (rechts)

### Tortuosity indices

Der *tortuosity index* beschreibt das Verhältnis aus *Centerline* und Luftlinie, er kann Rückschlüsse auf einen von der Norm abweichenden Verlauf des Gefäßes und den damit einhergehenden möglichen pathologischen Wert geben.

Die Streckenmessungen erfolgten zwischen den Punkten P2 und P4 für den *Aortic tortuosity index* und zwischen P4 und P8 für den *Iliac tortuosity index* (siehe Abb. 17). Für die Bestimmung des Index wurde der Quotient aus beiden Strecken mithilfe folgender Formel berechnet:

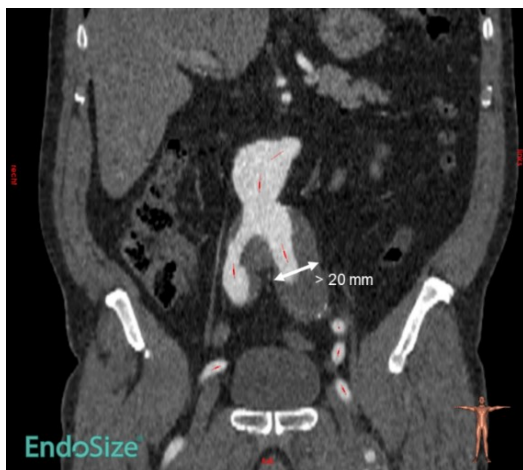
$$\text{tortuosity index} = \frac{\text{Centerline}}{\text{Luftlinie}}$$



**Abbildung 17:** Messung des *Aortic* (A) und *Iliac tortuosity index* (B)

### Zusätzliches Iliakalaneurysma

Für jeden Patienten wurde ergänzend notiert, ob ein zusätzliches Aneurysma der Iliakalarterien vorlag. Als aneurysmatisch wurde ein Durchmesser der A. iliaca communis definiert, der über 20 mm lag (siehe Abb. 18).



**Abbildung 18:** Darstellung eines zusätzlichen Iliakalaneurysmas (weißer Pfeil)

## 2.5 Biomechanische Analyse mit der Software *A4clinics (VASCOPS)*

Die Untersuchung der biomechanischen Parameter wurde mit der kommerziell verfügbaren semi-automatischen Software *A4clinics Research Edition®* (copyrights © 2021, *VASCOPS GmbH*, Graz, Austria) durchgeführt, im Weiteren als *VASCOPS* abgekürzt. Das Programm basiert auf einer non-linearen Finite-Elemente-Methode, bei der Aneurysmawand und intraluminale Thrombus in überwiegend sechsfache Volumenelemente aufgeteilt werden. Die Analyse erfolgte auf der Basis von CTA-Bildern, die eine Schichtdicke von maximal 3 mm besaßen. Als Ausgangsbedingungen für die Messung wurde eine Fixierung des AAAs an den Nierenarterien und der Aortenbifurkation festgelegt sowie eine inhomogene Wanddicke prädefiniert. Hierfür wurden Daten aus vorherigen Proben-Untersuchungen herangezogen, eine Ausdünnung der Wand hinter dem ILT wurde mithilfe folgender Formel beschrieben:

$$Dicke_{Wand} = \max\left(1,5 - \frac{0,17}{25} Dicke_{ILT}\right) mm \quad (\text{Stevens et al., 2017}).$$

Die Eigenschaften von Wand und ILT wurden mithilfe eines isotropen Modells beschrieben, eine Abnahme der ILT-Steifigkeit um 33 % wurde von luminal nach abluminal definiert (Gasser et al., 2010, Stevens et al., 2017). Die Wandspannung im AAA wurde unter den angegebenen Blutdruckverhältnissen gemessen. Für die Bestimmung des Rupturrisiko-Index wurde eine geschätzte Wandstärke verwendet, die auf einem mathematischen Modell basiert, das bereits in früheren Arbeiten beschrieben wurde. Neben Daten aus mechanischen in-vitro Testungen werden in dem Modell auch patientenspezifische Parameter wie Geschlecht, Familiengeschichte sowie ILT-Dicke und Gefäßerweiterung berücksichtigt (Gasser et al., 2010, Vande Geest et al., 2006a). Weitere Informationen zur Software und eine detaillierte Beschreibung der Modelle lassen sich auf der Homepage <http://www.vascops.com> erfahren.

### 2.5.1 Einzelne Arbeitsschritte

#### Importieren der Bilder und Festlegen der Ausgangsbedingungen

Die CTA-Bilder wurden im DICOM-Format in die Software importiert. Vor Beginn der Analyse mussten die patientenspezifischen Ausgangsbedingungen festgelegt werden. Neben Alter und Geschlecht wurden Blutdruck und Familiengeschichte eingetragen. Da bezüglich dieser Daten keine Informationen vorlagen, wurde standardmäßig ein Blutdruck von 140/80 mmHg und eine negative Familienanamnese für alle Patienten definiert.

#### Bestimmung der *Region of interest*

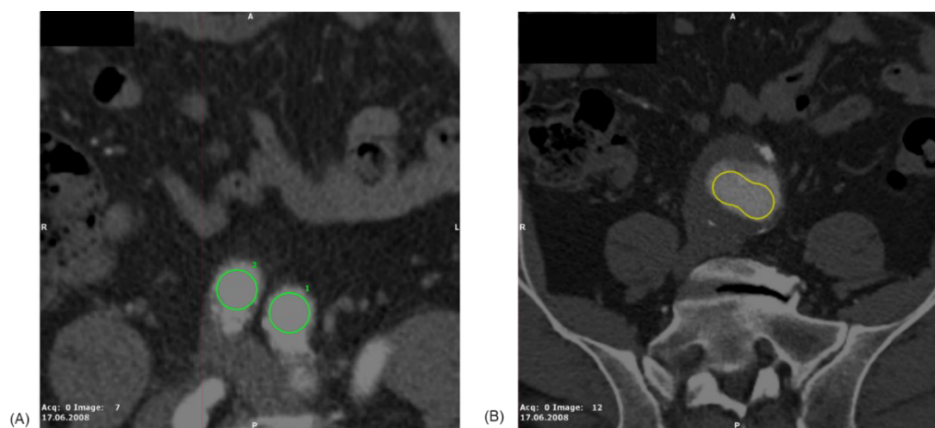
Im ersten Schritt wurde der zu segmentierende Bereich in den CTA-Bildern festgelegt. Obwohl die endgültige FE-Analyse nur zwischen distaler Nierenarterie und proximalen Iliakalarterien stattfand, war zunächst eine etwas großzügigere Eingrenzung sinnvoll, um eine saubere



Segmentierung der proximalen und distalen Grenzbereiche zu gewährleisten. Die proximale Grenze wurde daher etwa auf Höhe der A. mesenterica superior festgesetzt, die distale Grenze in den Iliakalarterien mit ausreichend Abstand zur Aortenbifurkation.

### Präsegmentierung des Lumens

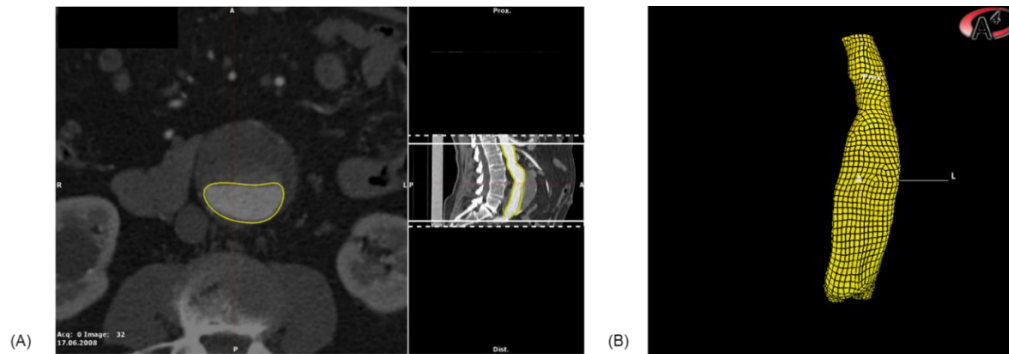
Zu Beginn erfolgte die Präsegmentierung des Lumens. Dafür werden deformierbare 2D-Modelle eingesetzt, ein sogenanntes „*snake model*“. Aus der abgeleiteten Struktur kann ein Mosaik gebildet werden, das nach Glättung als Grundlage für die finale Segmentierung des Lumens fungiert (Auer and Gasser, 2010, Teutelink et al., 2012). Zum Initiieren der Präsegmentierung musste jeweils ein Kreis in die Lumen der beiden Iliakalarterien gesetzt werden, der eine möglichst große Fläche des blutdurchflossenen Lumens einschließt. Ausgehend von diesen Markierungen wurde die Präsegmentierung des Lumens von distal nach proximal automatisch vollzogen (siehe Abb. 19).



**Abbildung 19:** Präsegmentierung des Lumens: Setzen der beiden Iliakalkreise (A); präsegmentiertes Lumen in axialer Schnittebene (B)

### Segmentierung des Lumens

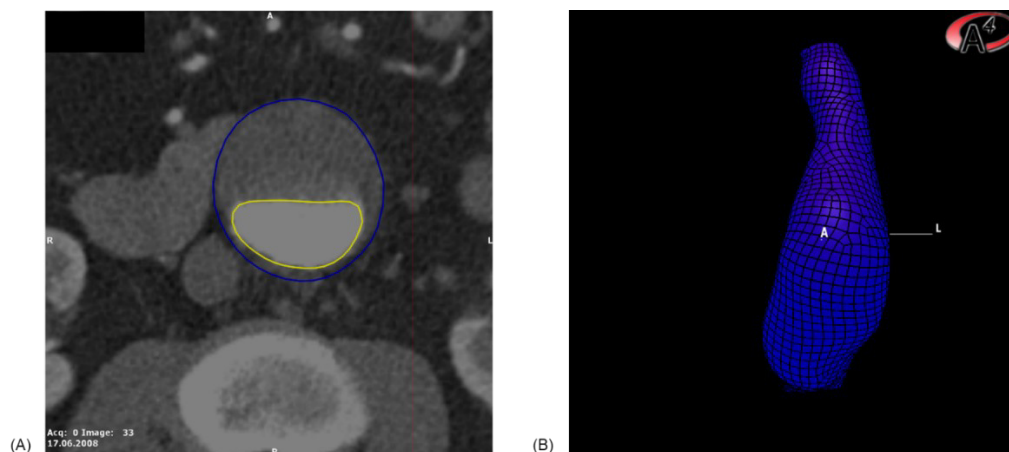
Als nächstes folgte die automatische, vollständige Segmentierung des Lumens mithilfe eines deformierbaren 3D-Modells, dem sog. „*balloon model*“ (Auer and Gasser, 2010). Ausgehend vom präsegmentierten Bereich wird das Lumen mit einem vorbestimmten, nach außen wirkenden Druck kreisförmig erweitert, bis die Grenze zwischen Lumen und Gefäßwand bzw. Lumen und Thrombus erreicht ist. Nach Durchführung dieses Schrittes wurde ein 3D-Modell der segmentierten Oberfläche angezeigt (siehe Abb. 20).



**Abbildung 20:** Segmentierung des Lumens: Segmentiertes Lumen in axialer Schicht (A); segmentiertes Lumen als 3D-Modell (B)

### Segmentierung der äußeren Oberfläche

Die Segmentierung der äußeren Oberfläche lief nach dem gleichen Prinzip wie beim Lumen ab. Ausgehend vom inneren Lumen wird erneut das „*balloon model*“ angewendet, bis die Grenze zwischen Gefäßwand und umliegendem Gewebe erreicht ist (siehe Abb. 21).



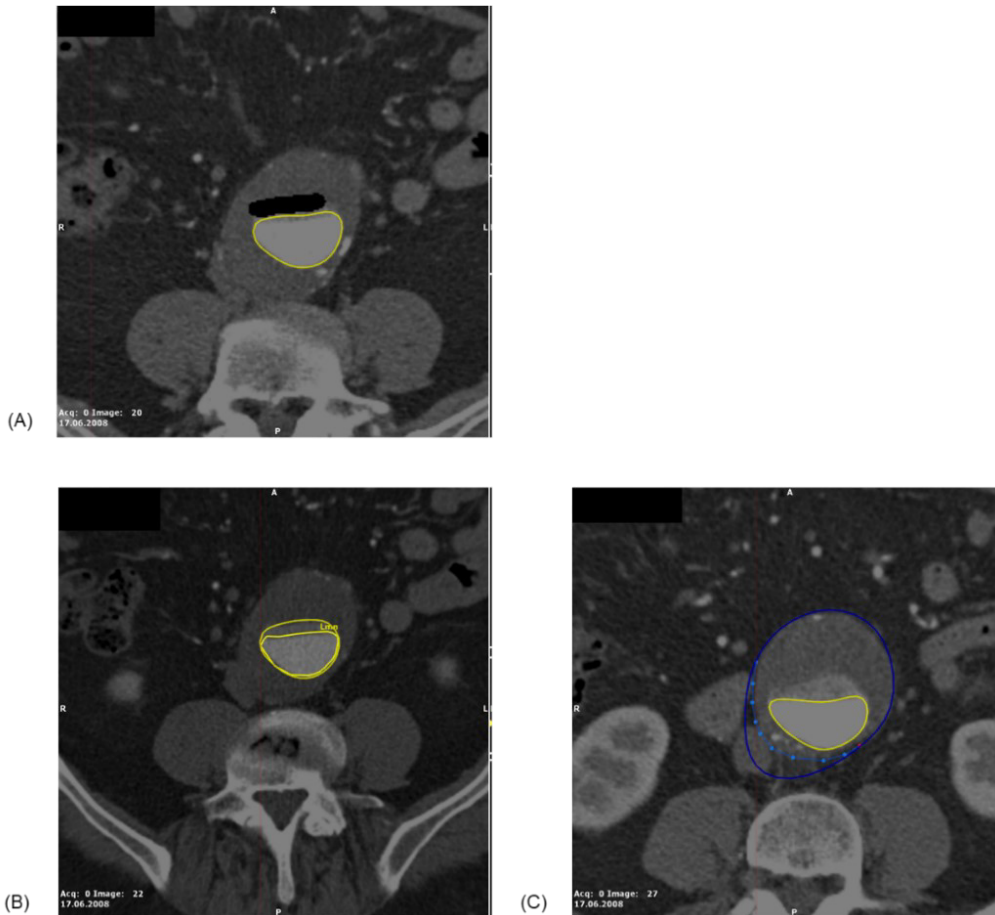
**Abbildung 21:** Segmentierung der äußeren Oberfläche: Segmentierte äußere Oberfläche in axialer Schicht (A) und als 3D-Modell (B)

### Manuelle Korrekturmöglichkeiten

Verschiedene Faktoren können die automatische Segmentierung erschweren. Dazu zählen eine nicht-fusiforme Aneurysmaform, das Vorhandensein von zwei Lumen oder unklare Grenzen zwischen Lumen und Thrombus-Gefäßwand-Grenze bzw. zwischen äußerer Oberfläche und umliegendem Gewebe, z. B. bei schlechter Verteilung des Kontrastmittels. Zur Korrektur standen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung, diese sind in Abb. 22 dargestellt. Mithilfe der Pinselfunktion konnte der Kontrast zwischen den jeweiligen Grenzen verstärkt werden, bei der „*parameter estimation*“ wurden die *Hounsfield Units* des segmentierten Bereichs manuell eingegrenzt. Kontroll-Polygons ermöglichten eine Korrektur, indem die Grenze durch Platzieren eines Vielecks markiert wird, dieser Vorgang sollte in mehreren Schichten der CTA wiederholt werden. Beim „*balloon model*“ konnte zudem eine Anpassung

des verwendeten Drucks erfolgen, um sich den richtigen Segmentierungsgrenzen anzunähern.

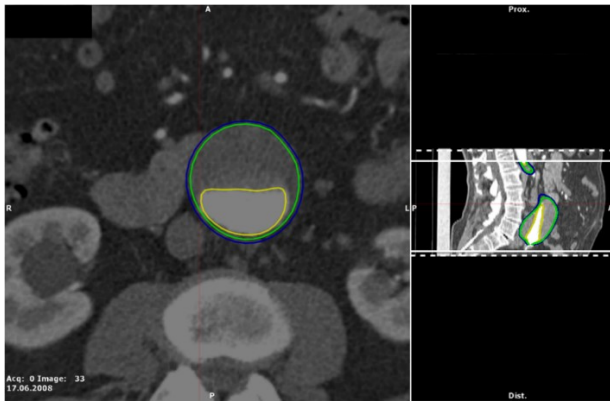
Es muss beachtet werden, dass eine große Anzahl an Korrekturmaßnahmen zu ungenaueren Ergebnissen der FE-Analyse führen.



**Abbildung 22:** Korrekturmöglichkeiten der Segmentierung: Pinselfunktion (A); Kontroll-Polygon für Lumen (B); Kontroll-Polygon für äußere Oberfläche (C)

### Bestimmung der Thrombus-Gefäßwand-Grenze

Im folgenden Schritt wurde automatisch die Grenze zwischen Lumen und Thrombus-Wand-Schnittstelle mithilfe einer prädefinierten Wanddicke festgelegt (siehe Abb. 23). Die Berechnung der Wanddicke erfolgte unter Berücksichtigung des ILT (siehe Kapitel 2.5), die verwendeten Werte variierten zwischen 1,5 und 1,22 mm.



**Abbildung 23:** Automatische Bestimmung der Thrombus-Gefäßwand-Grenze (in grün)

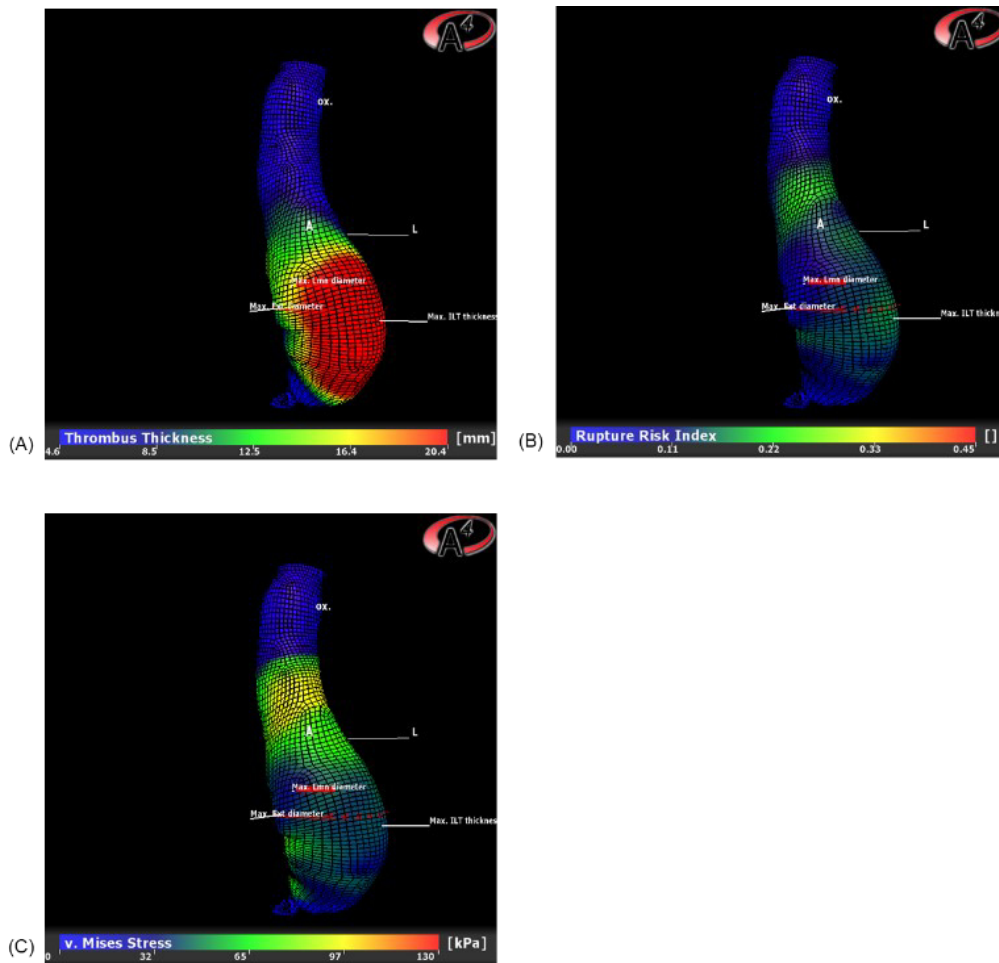
### Generierung des FE-Netzes und FE-Analyse

Auf den segmentierten Oberflächen wurde nun algebraisch ein Netz aus kleinen, überwiegend sechsflächigen Elementen (Hexaedern) gebildet. Das FE-Netz stellte die Grundlage für die FE-Analyse dar, bei der biomechanische Parameter in den einzelnen Elementen gemessen wurden. Vor Beginn der Analyse wurde der Zielbereich für die endgültige strukturelle Analyse zwischen Abgang der Nierenarterien und knapp distal der Aortenbifurkation definiert.

Gelang die FE-Analyse nicht, lag entweder eine schwierige Morphologie des AAAs - z. B. bei extremen Ausmaßen des Aneurysmas - oder eine unzureichende Segmentierung zugrunde. Als Korrekturmaßnahme konnte im ersten Schritt eine Wiederholung bzw. Verbesserung der Segmentierung versucht werden. Alternativ konnte eine automatische Verfeinerung des FE-Netzes vorgenommen werden, der Effekt ist allerdings begrenzt und führt wie die anderen Korrekturmaßnahmen zu ungenaueren Ergebnissen der strukturellen Analyse.

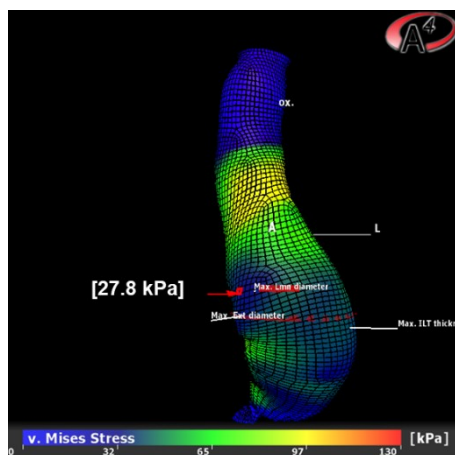
### Darstellung der Ergebnisse

Bei erfolgreicher FE-Analyse konnten anschließend die biomechanischen Parameter mithilfe einer farbkodierten Skala auf dem 3D-Modell dargestellt werden. Die verwendete Skala konnte jeweils auf die ILT-Dicke, den PWRR und den PWS eingestellt werden (siehe Abb. 24).



**Abbildung 24:** Darstellung der biomechanischen Messergebnisse im 3D-Modell, farbkodiert für Thrombusdicke (A), RRI (B) und von-Mises-Stress (C)

Eine Übersicht aller maximalen biomechanischen und geometrischen Messwerte im AAA wurde nach erfolgreichem Abschluss der Analyse bereitgestellt. Durch Anklicken einzelner Elemente im 3D-Modell konnten außerdem die Messwerte in diesem ausgewählten Bereich des AAAs angezeigt werden (siehe Abb. 25).



**Abbildung 25:** Anzeigen der Messwerte in einem ausgewählten Element (rot markiert), hier exemplarisch für die Wandspannung

## 2.5.2 Erhobene Messdaten

### Max. Lumen-Durchmesser

Der maximale lumenale Durchmesser beschreibt den Durchmesser des blutdurchflossenen Lumens ohne Einbeziehung von Thrombus oder Gefäßwand.

### ILT-Dicke und ILT-Volumen

Beim intraluminalen Thrombus wird der Durchmesser an der dicksten Stelle im Aneurysma bestimmt. Zusätzlich wird das Volumen des Thrombus ermittelt.

### Lumen-Volumen und Gesamt-Volumen

Beim Lumen-Volumen bzw. Gesamt-Volumen handelt es sich um das Volumen des blutdurchflossenen Lumens bzw. das Gesamt-Volumen der Aorta einschließlich Thrombus und Gefäßwand im untersuchten Abschnitt.

### Wandspannung

Der sogenannte von-Mises-Stress ist ein Maß für die Spannung in der AAA-Wand. Sie wird unter den festgelegten Blutdruckverhältnissen gemessen und wird in Kilo-Pascal angegeben. Der maximale Wert der Wandspannung wird als *peak wall stress* (PWS) bezeichnet.

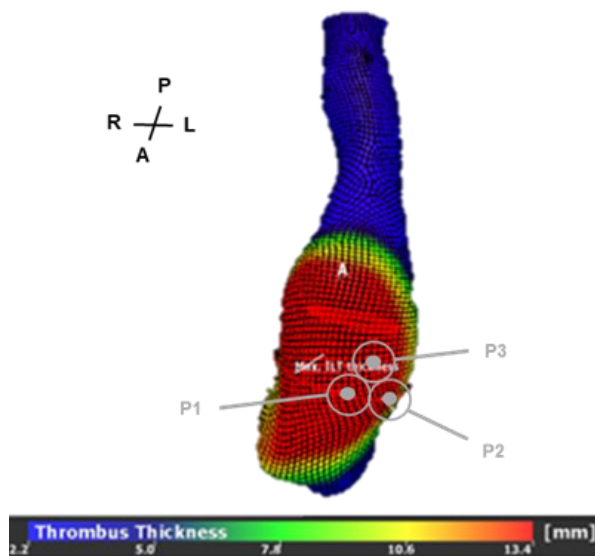
### Ruptur-Risiko-Index

Der RRI beschreibt das Verhältnis aus Wandspannung und geschätzter Wandstärke (siehe Kapitel 1.2) und ist somit ein Maß für die Rupturgefahr an einer bestimmten Stelle im AAA. Sein maximaler Wert wird als *peak wall rupture risk* (PWRR) bezeichnet.

## 2.6 Lokale Messung

Mithilfe einer speziellen Erweiterung in VASCOPS konnten - nach erfolgreicher Standardanalyse - die Mittelwerte der biomechanischen Parameter in einem festgelegten Abstand um einen gewählten Punkt bestimmt werden. Hierfür wurden zunächst die drei Punkte im Bereich der links-ventralen Aussackung des Aneurysmas festgelegt, es wurde dabei auf einen gleichen Abstand der Punkte von ca. 20 mm geachtet, um den Bereich der entnommenen Gewebeprobe bestmöglich zu erfassen. Im nächsten Schritt konnte der Radius definiert werden, in welchem die Messwerte um den Punkt bestimmt werden sollten. Es folgte nun die automatische Messung der Mittelwerte von PWS und PWRR im festgelegten Radius von 10 mm um die Position. Zusätzlich wurde an jedem Punkt die maximale ILT-Dicke gemessen. Eine grafische Beschreibung der Messmethode wird in Abb. 26 dargestellt. Aus

den Messwerten aller drei Punkte wurde letztendlich ein Mittelwert berechnet, der die biomechanischen Verhältnisse im Bereich der entnommenen Probe beschreibt.



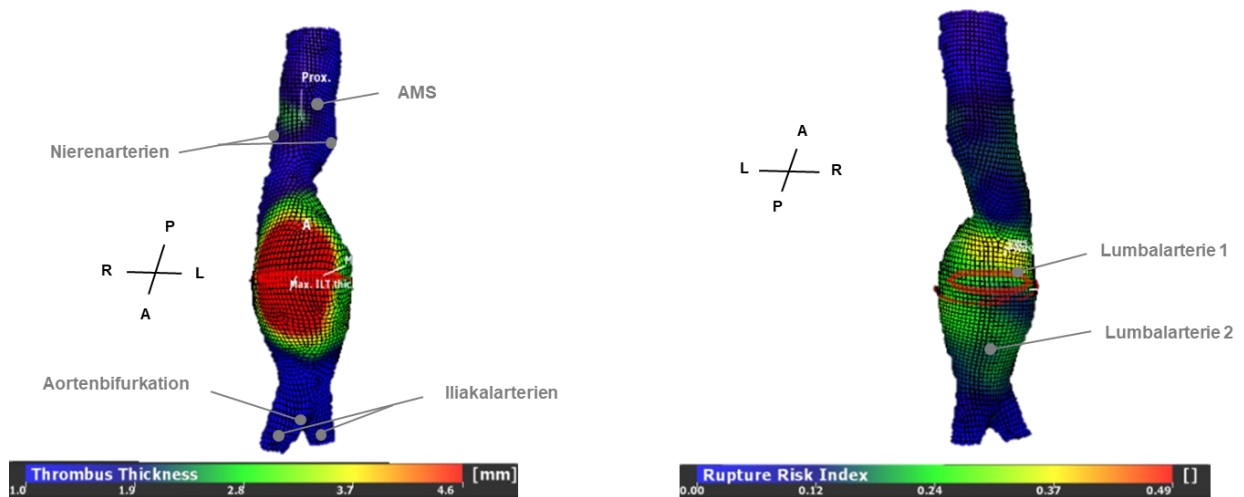
**Abbildung 26:** Batch-Analyse mit einem Radius von 10 mm um die festgelegten Punkte P1-P3

## 2.7 Lineare Transformation

Bei der linearen Transformation sollte mithilfe einer sog. „*non-rigid-registration*“- Methode die Positionsänderung von drei Maximalpunkten im AAA (PWS, PWRR, max. ILT-Dicke) zwischen zwei sequentiellen CT-Angiographien untersucht und quantifiziert werden. Nach erfolgreicher biomechanischer Analyse in VASCOPS konnte anhand von unveränderlichen Fixpunkten im AAA die Streckendifferenz zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Lage dieser Maximalpunkte gemessen werden.

### Bestimmung der Fixpunkte

Das Prinzip umfasste zunächst die Benennung von 6 - 8 Fixpunkten im AAA. Hierbei wurden Punkte gewählt, deren Position durch das Wachstum wenig beeinflusst wird, also mit Lokalisation an „fixierten Stellen“ im AAA, z. B. Gefäßabgänge oder Punkte im dorsalen Bereich des AAAs, wo eine Positionsänderung durch die Wirbelkörper eingeschränkt ist. Üblicherweise wurden dafür die A. mesenterica superior, die beiden Nierenarterien, verfügbare Lumbalarterien sowie die Aortenbifurkation und die beiden Iliakalarterien gewählt. Variationen bei den Fixpunkten kamen hauptsächlich durch die unterschiedliche Ausprägung bzw. Sichtbarkeit der Lumbalarterien zustande. Eine exemplarische Darstellung der Fixpunkte wird in Abb. 27 dargestellt.



**Abbildung 27:** Darstellung der gesetzten Fixpunkte (in grau) in ventraler (links) und dorsaler Ansicht (rechts)

### Transformationsfunktion

Die mathematische Vorgehensweise und die Berechnungen wurden freundlicherweise von Herrn Professor Christian Gasser (KTH Stockholm, Schweden) übernommen.

Die Position  $x_i$  im früheren und  $y_i$  in der präoperativen CT wurde für jeweils korrespondierende Fixpunkte ( $i = 1, \dots, n$ ) bestimmt, indem die Koordinaten notiert wurden. Im nächsten Schritt wurde mithilfe der Fixpunkte die Änderungsfunktion  $\bar{y}_i = F x_i; i = 1, \dots, n$  entwickelt, wobei  $F$  den Deformierungsgradienten angibt. Dieser wird bestimmt, indem der quadratische Fehler  $e = \sum_{i=1}^n (\bar{y}_i - y_i)^2$  zwischen der projizierten Position  $\bar{y}_i$  und der tatsächlichen Position  $y_i$  aller Fixpunkte minimiert wurde (MATHEMATICA 12.0, Wolfram).

Mithilfe von  $F$  kann nun jeder beliebige Punkt  $x$  von der früheren CT auf seine korrespondierende Position  $\bar{y}$  in der präoperativen CTA projiziert werden.

### Transformation der Maximalpunkte

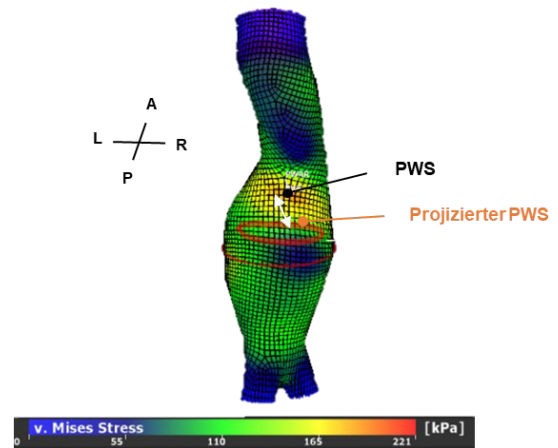
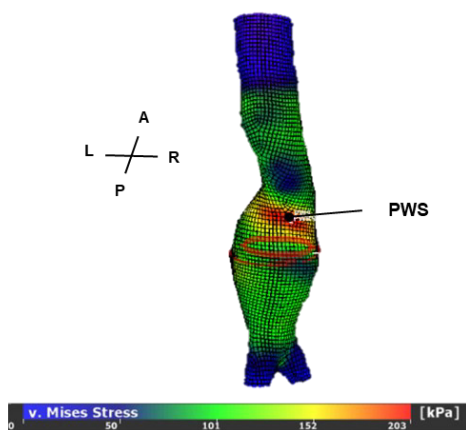
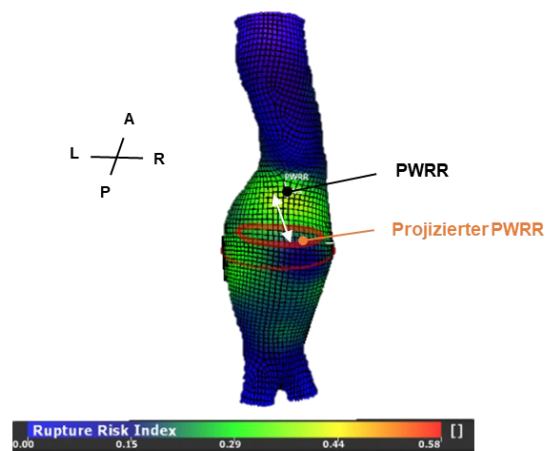
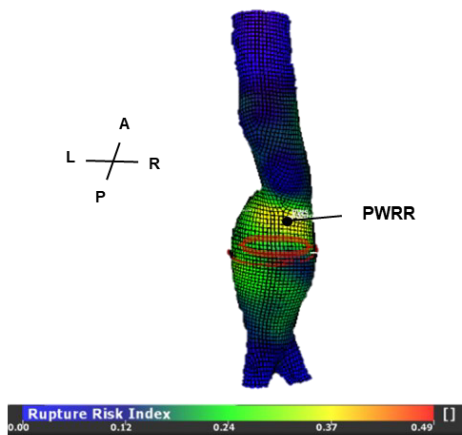
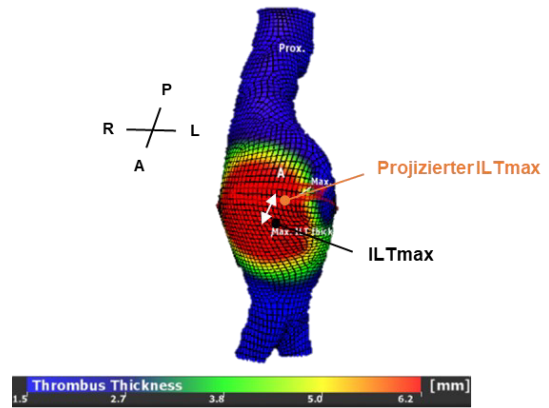
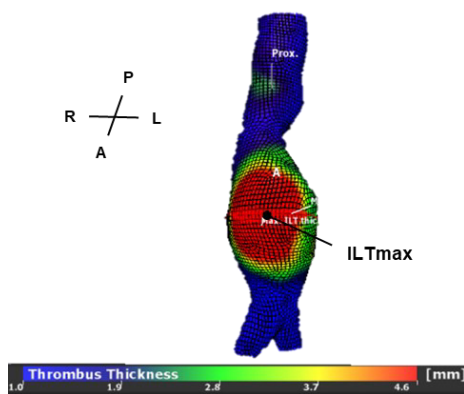
Mithilfe der o. g. Funktion wurde die projizierte Position der drei Maximalpunkte (max. ILT-Dicke, PWRR, PWS) in der präoperativen CTA berechnet. Zwischen projiziertem und tatsächlichem Punkt konnte die Differenzstrecke in Millimetern mithilfe der Formel

$Diff = (\bar{y}_i - y_i)^2 \text{ mm}$  bestimmt werden (siehe Abb. 28).



### Frühere CTA

### Präoperative CTA



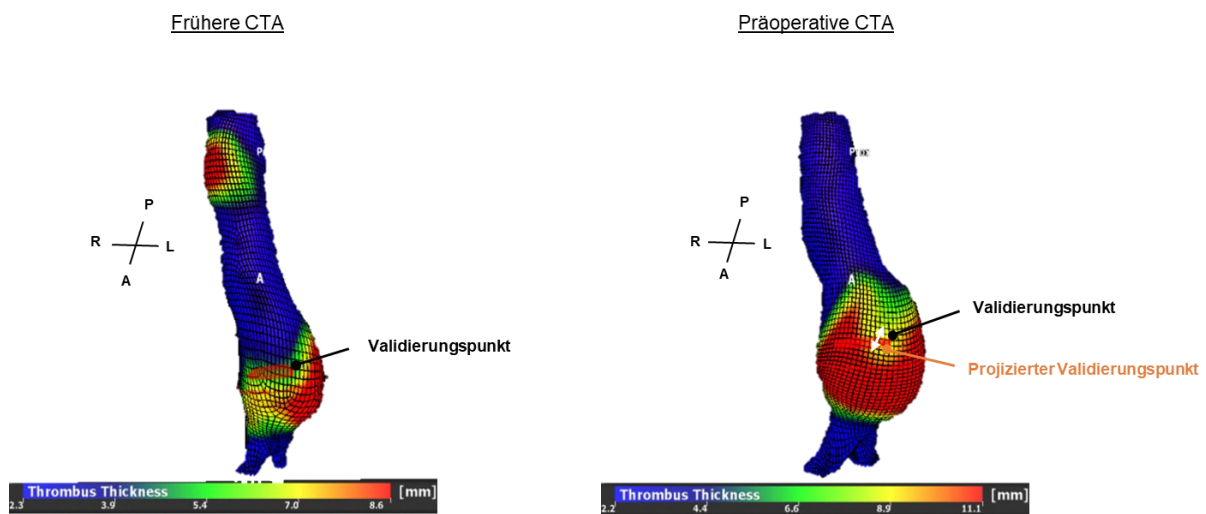
**Abbildung 28:** Transformation der Maximalpunkte von früherer (linke Spalte) auf präoperative CTA (rechte Spalte); Darstellung der aktuellen Position (schwarz), der projizierten Position (orange) und der Distanz (weißer Pfeil)

### Validierung

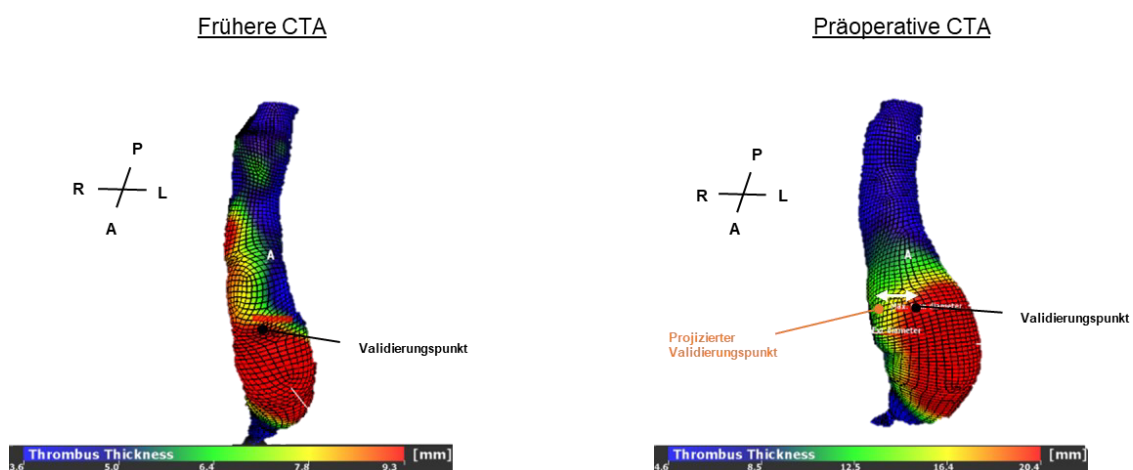
Eine Validierung erfolgte mithilfe eines eindeutig identifizierbaren Punktes im veränderlichen, anterioren Bereich des Aneurysmas. Üblicherweise wurde der Abgang der A. mesenterica inferior oder eine prominente Kalkscholle dafür gewählt. Eine geringe Streckendifferenz

zwischen projizierter und tatsächlicher Position des Validierungspunktes (= Validierungsfehler) bedeutete, dass die Transformationsfunktion valide war und sich somit korrekte Werte für die Projektion der Maximalpunkte ergaben (siehe Abb. 29).

Nach individueller Überprüfung aller Patienten wurde der akzeptierte Grenzwert des Validierungsfehlers bei 15 mm festgelegt, wobei auf eine Verhältnismäßigkeit des akzeptierten Fehlers zum Gesamtwachstum des Aneurysmas geachtet wurde. In Abb. 30 wird zum Vergleich ein exkludierter Fall mit einem Validierungsfehler von 18 mm dargestellt.



**Abbildung 29:** Messung des Validierungsfehlers zwischen früherer (linke Spalte) und präop. CTA (rechte Spalte); Darstellung der aktuellen Position (schwarz), der projizierten Position (orange) und der Distanz (weißer Pfeil)



**Abbildung 30:** Beispiel für einen größeren Validierungsfehler (VF = 18) zwischen früherer (linke Spalte) und präop. CT (rechte Spalte); Darstellung der aktuellen Position (schwarz), der projizierten Position (orange) und der Distanz (weißer Pfeil)

## 2.8 Statistik

Die deskriptive Darstellung von qualitativen Variablen erfolgte mit absoluten Zahlen und Prozentwerten, quantitative Merkmale wurden mithilfe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Datensätzen bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR; 25 % - 75 %) bei nicht-normalverteilten Daten beschrieben.

Zeitliche Trends für kategoriale Variablen wurden mithilfe des Cochran-Armitage-Tests und des Chi-Quadrat-Tests untersucht, für kontinuierliche Merkmale wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient herangezogen. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mithilfe des T-Tests für verbundene Stichproben bei normalverteilten Daten untersucht, für nicht-normalverteilte Daten wurde mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft. Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern wurden mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten untersucht. Eine univariate und multivariate Regressionsanalyse wurde im ersten Projektteil genutzt, um den Einfluss von klinischen und morphologischen Merkmalen auf die OP-Dauer und Krankenhaus-Verweildauer zu interpretieren.

Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert unter 0,05 lag.

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung wurde mit den Programmen R® (Version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria <https://www.r-project.org/>), SPSS® (Version 28.0.1.0, IBM SPSS Statistics) und Microsoft Excel® (Microsoft 365 MSO) durchgeführt. Grafiken wurden mithilfe des ggplot2-Pakets in R® sowie Microsoft Powerpoint® (Microsoft 365 MSO) und SPSS® (Version 28.0.1.0, IBM SPSS Statistics) erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkohorten der einzelnen Teilprojekte

Für die einzelnen Teilbereiche der Arbeit wurden jeweils unterschiedliche Auswahlkriterien festgelegt, wie bereits in Kapitel 2.1 beschrieben. In Abb. 31 wird eine Übersicht über die einzelnen Kohorten der Teilprojekte mit der jeweiligen Anzahl der eingeschlossenen Patienten gegeben.

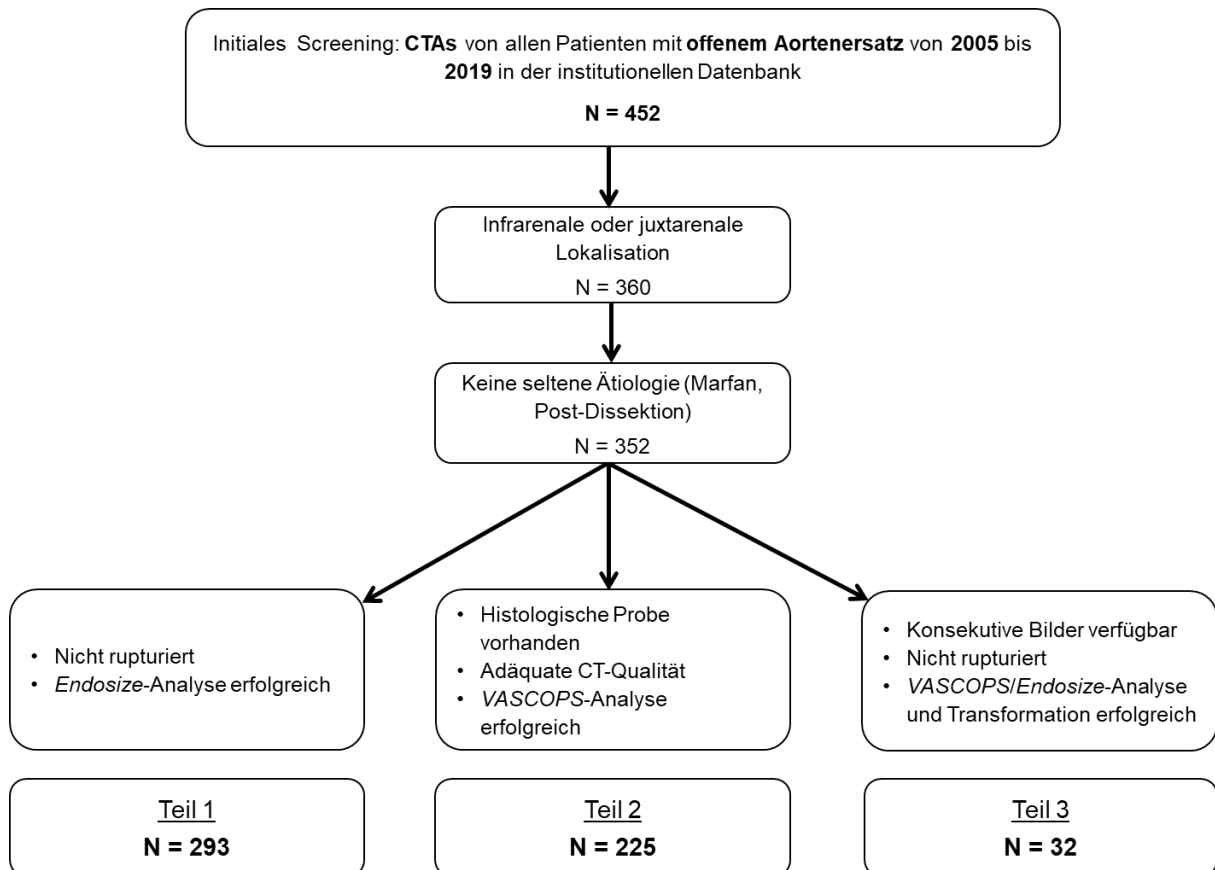


Abbildung 31: Übersicht der Einschlusskriterien der drei Teilprojekte

## 3.2 Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre

Im ersten Teil der Arbeit erfolgte die Erhebung von klinischen und morphologischen Daten mit Betrachtung von zeitlichen Trends über den Untersuchungszeitraum. Die Ergebnisse wurden bereits im Rahmen der Publikation „Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years“ im *Journal of Surgical Education* veröffentlicht (Trenner et al., 2022). Ein weiterer Teil der hier erhobenen Daten wurde zudem im Rahmen des Papers „The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare in a 101 Patient Cohort“ im *Journal of Clinical Medicine* veröffentlicht (Nackenhorst et al., 2023). Ein Abdruck der Originalpublikationen findet sich im Anhang in den Kapiteln 6.6.1 und 6.6.3.

### 3.2.1 Gesamtverteilung der Daten

Klinische und morphologische Daten wurden über den Zeitraum von 15 Jahren bei einer Kohorte von 293 Patienten untersucht, die eine offene Aortenreparatur bei infra- oder juxtarenaler Lokalisation erhielten.

#### Patientenspezifische Daten

Der Altersmedian der Patienten lag bei 69 [63 - 74] Jahren. Der Anteil der männlichen Studienteilnehmer betrug 85,7 %, bei 36 (12,3 %) der Patienten war eine symptomatische Präsentation des AAAs dokumentiert. Der durchschnittliche BMI wurde mit  $26,2 \pm 2,9$  angegeben. Die häufigsten Komorbiditäten waren die arterielle Hypertonie (80,5 %), Rauchen (74,7 %), Hyperlipidämie (64,5 %) und koronare Herzerkrankung (43,3 %). Bei der Medikation machten Plättchenhemmer mit einem Prozentsatz von 63,5 % den größten Anteil in der Patientenkohorte aus, gefolgt von Statinen mit 50,9 % und ACE-Hemmern mit 33,1 %. Eine tabellarische Darstellung der patientenspezifischen Daten findet sich in Tabelle 2.

<b>Anzahl (N)</b>	293
Alter (Jahre, Median, IQR)	69 [63-74]
Männliches Geschlecht n (%)	251 (85.7)
Symptomatisch n (%)	36 (12.3)
BMI (MW±SD)	26.2±2.9
<b>Komorbiditäten</b>	
Art. Hypertonie n (%)	236 (80.5)
Rauchen n (%)	219 (74.7)
PAVK n (%)	50 (17.1)
KHK n (%)	127 (43.3)
Hyperlipidämie n (%)	189 (64.5)
Diabetes n (%)	52 (17.7)
COPD n (%)	74 (25.3)
Niereninsuffizienz n (%)	57 (19.5)
<b>Medikation</b>	
Plättchenhemmer n (%)	186 (63.5)
ACE-Hemmer n (%)	97 (33.1)
Statine n (%)	149 (50.9)
Metformin n (%)	18 (6.1)
Insulin n (%)	13 (4.4)
<b>Pathologische Laborwerte</b>	
CRP n (%)	77 (26.3)
Leukozyten n (%)	47 (16.0)
Thrombozyten n (%)	6 (2.0)
Serumkreatinin n (%)	58 (19.8)

**Tabelle 2: Patientenspezifische Daten.** (BMI = Body Mass Index, Art. Hypertonie = Arterielle Hypertonie, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ACE = Angiotensin-converting-enzyme, CRP = C-reaktives Protein)

### Morphologie

Der durchschnittliche AAA-Durchmesser der Patienten lag bei  $58,1 \pm 11,3$  mm zum Operationszeitpunkt. 174 (59,4 %) der operierten Aneurysmen wiesen eine infrarenale Lokalisation auf, während 119 (40,6 %) Patienten ein juxtarenales AAA hatten.

Der Aneurysmahals wies eine durchschnittliche Länge von  $21,8 \pm 17,7$  mm auf, der proximale Halsdurchmesser betrug  $24,4 \pm 4,0$  mm. Der Alpha-Winkel zeigte Messwerte von  $20,1 \pm 15,9^\circ$ , der Beta-Winkel lag bei  $34,7 \pm 16,6^\circ$ .

Die Untersuchung der iliakalen Eigenschaften zeigte, dass bei 30 Patienten (10,2 %) ein zusätzliches Aneurysma einer Iliakalarterie bestand, bei 19 Probanden (6,5 %) lag ein

Aneurysma beider Aa. iliaca vor. Die durchschnittliche Länge der rechten bzw. linken A. iliaca communis wurde mit  $60,3 \pm 20$  mm bzw.  $60,5 \pm 20,9$  mm gemessen.

Der *Aortic tortuosity index* zeigte durchschnittliche Werte von  $1,11 \pm 0,1$ , beim *Iliac tortuosity index* ergaben sich Messwerte von  $1,33 \pm 0,2$ .

Eine übersichtliche Darstellung aller erhobenen Parameter wird in Tabelle 3 präsentiert.

AAA Durchmesser (mm, MW $\pm$ SD)	58.1 $\pm$ 11.3
Lokalisation	
Infrarenal n (%)	174 (59,4)
Juxtarenal n (%)	119 (40,6)
<b>AAA-Hals</b>	
Halslänge (mm, MW $\pm$ SD)	21.8 $\pm$ 17.7
Halsdurchmesser (mm, MW $\pm$ SD)	24.4 $\pm$ 4.0
$\alpha$ Winkel ( $^{\circ}$ , MW $\pm$ SD)	20.1 $\pm$ 15.9
$\beta$ Winkel ( $^{\circ}$ , MW $\pm$ SD)	34.7 $\pm$ 16.6
<b>Iliakalarterien</b>	
+ uni-iliakales Aneurysma n (%)	30 (10.2)
+ bi-iliakales Aneurysma n (%)	19 (6.5)
Länge AIC rechts (mm, MW $\pm$ SD)	60.2 $\pm$ 20.0
Länge AIC links (mm, MW $\pm$ SD)	60.5 $\pm$ 20.9
<b>Tortuosity-Indices</b>	
<i>Aortic tortuosity index</i> (MW $\pm$ SD)	1.11 $\pm$ 0.1
<i>Iliac tortuosity index</i> (MW $\pm$ SD)	1.33 $\pm$ 0.2

**Tabelle 3: Morphologische Daten.** (AIC = arteria iliaca communis)

#### Operative und postoperative Daten

Im Rahmen dieser Dissertation wurden lediglich die OP-Dauer und die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer in die Analyse integriert, um mögliche Zusammenhänge mit der Morphologie zu untersuchen. Die durchschnittliche OP-Dauer lag bei 234 Minuten, der Median der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer betrug 10 Tage.

OP-Dauer (min, MW $\pm$ SD)	234.0 $\pm$ 17.2
KH-Aufenthaltsdauer (d, median, IQR)	10[8;14]

**Tabelle 4: Operative und postoperative Daten.**

### 3.2.2 Zeitliche Trends der patientenspezifischen und morphologischen Parameter

Die Untersuchung von zeitlichen Trends sollte Hinweise auf Veränderungen des Patientenguts und der AAA-Morphologie während der Studiendauer geben. Die Trends wurden in 3-Jahres-Intervallen mithilfe des Pearson-Korrelations-Koeffizienten für kontinuierliche und des Cochran-Armitage-Tests für diskrete Variablen untersucht.

#### Zeitliche Trends der patientenspezifischen Daten

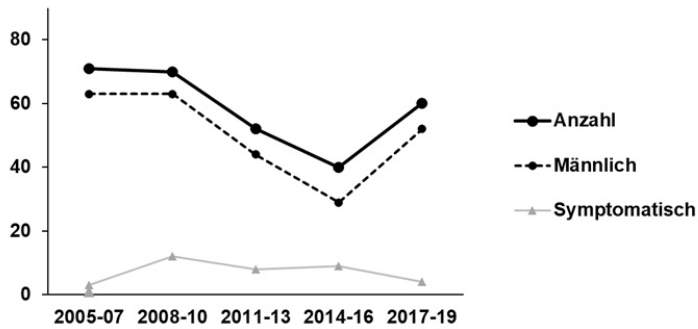
Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Anzahl des OAR über den Studienzeitraum ( $p = 0,02$ ). Bezüglich der Alters- und Geschlechterverteilung konnten keine signifikanten Trends beobachtet werden. Der Anteil der symptomatischen Patienten in der Kohorte sowie der BMI verhielten sich ebenfalls konstant. In Bezug auf die Komorbiditäten konnte eine Zunahme des Rauchens und eine Verringerung der COPD-Prävalenz in der Patientengruppe festgestellt werden.

Eine übersichtliche Darstellung der zeitlichen Trends aller klinischen Parameter findet sich in Tabelle 5 und Abb. 32.

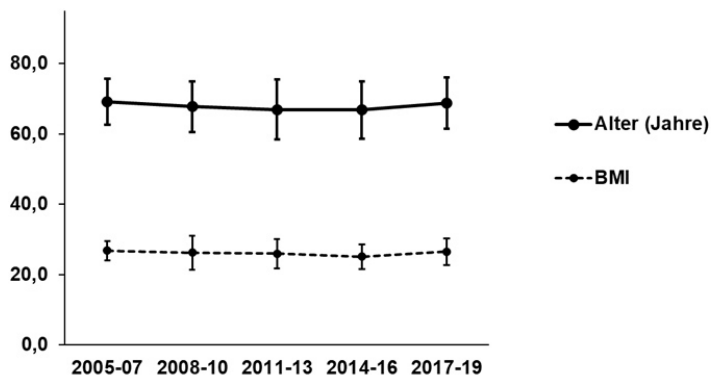
	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	p-Wert	Trend
Anzahl (N)	71	70	52	40	60	0.02	↓
Alter (Jahre, MW±SD)	68 [65-75]	69 [62-73]	67 [62-73]	68 [61-72]	70 [63-74]	0.45	↔
Männlich n (%)	63 (88.7)	63 (90.0)	44 (84.6)	29 (72.5)	52 (86.7)	0.19	↔
Symptomatisch n (%)	3 (4.2)	12 (17.1)	8 (15.4)	9 (22.5)	4 (6.7)	0.51	↔
BMI (MW±SD)	26.7±3.0	26.2±4.8	26.4±4.1	24.9±3.4	26.5±3.6	0.90	↔
<b>Komorbiditäten</b>							
Art. Hypertonie n (%)	57 (80.3)	54 (77.1)	40 (76.9)	33 (82.5)	52 (86.7)	0.27	↔
Rauchen n (%)	38 (53.5)	57 (81.4)	42 (80.8)	28 (70.0)	54 (90.0)	<b>0.0001</b>	↑
PAVK n (%)	5 (7.04)	14 (20.0)	13 (25.0)	11 (27.5)	7 (11.7)	0.29	↔
KHK n (%)	26 (36.6)	32 (45.7)	23 (44.2)	20 (50.0)	26 (43.3)	0.39	↔
Hyperlipidämie n (%)	41 (57.7)	50 (71.4)	25 (48.1)	29 (72.5)	44 (73.3)	0.12	↔
Diabetes n (%)	16 (22.5)	14 (20.0)	8 (15.4)	5 (12.5)	9 (15.0)	0.15	↔
COPD n (%)	40 (56.3)	14 (20.0)	9 (17.3)	5 (12.5)	6 (10.0)	<b>0</b>	↓
Niereninsuffizienz n (%)	14 (19.7)	13 (18.6)	14 (26.9)	7 (17.5)	9 (15.0)	0.55	↔

**Tabelle 5: Zeitliche Trends der klinischen Daten.** (BMI = Body Mass Index, Art. Hypertonie = Arterielle Hypertonie, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz = Kreatinin >1,2; durchgeführte Tests: Pearson-Korrelations-Koeffizienten für kontinuierliche und Cochran-Armitage-Tests für diskrete Variablen)

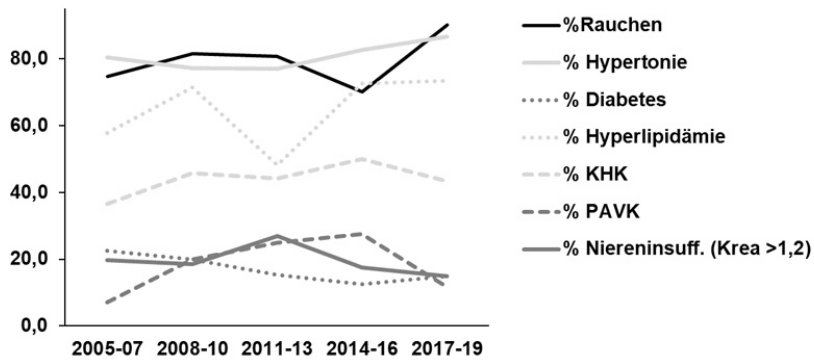




(A)



(B)



(C)

**Abbildung 32:** Graphische Darstellung der zeitlichen Trends in 3-Jahres-Abständen: Verteilung von Anzahl, Geschlecht und Symptomatik (A); Verteilung von Alter und BMI (B); Trends der Komorbiditäten (C)

### Zeitliche Trends der morphologischen Daten

Eine tabellarische Darstellung der Morphologie im zeitlichen Verlauf findet sich in Tabelle 6. Die Veränderungen der einzelnen Parameter werden im Folgenden jeweils einzeln beschrieben und grafisch dargestellt.

	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	p-Wert	Trend
AAA Durchmesser (mm, MW±SD)	57.4±9.8	57.6±9.5	60.0±13.1	55.5±9.3	59.7±13.9	0.35	↔
<b>Lokalisation</b>							
Infrarenal n (%)	48 (67.6)	44 (62.9)	22 (42.3)	18 (45.0)	42 (70.0)	0.56	↔
Juxtarenal n (%)	23 (32.4)	26 (37.1)	30 (57.7)	22 (55.0)	18 (30.0)	0.56	↔
<b>AAA Hals</b>							
Halslänge (mm, MW±SD)	22.3±14.8	25.1±22.1	16.6±14	17.0±17	25.0±16.9	0.83	↔
Halsdurchmesser (mm, MW±SD)	24.0±3.5	24.4±4.4	24.3±3.2	24.7±5.0	24.9±3.7	0.18	↔
α Winkel (°, MW±SD)	18.5±12.0	20.7±20.7	21.3±20.7	18.1±7.9	21.7±12.1	0.64	↔
β Winkel (°, MW±SD)	36.7±16.8	33.3±16.9	32.5±17.5	34.2±14.1	36.2±16.3	0.94	↔
<b>Iliakalarterien</b>							
+ uni-iliakales Aneurysma n (%)	8 (11.3)	6 (8.6)	7 (13.5)	4 (10.0)	5 (8.3)	0.72	↔
+ bi-iliakales Aneurysma n (%)	4 (5.6)	3 (4.3)	3 (5.8)	5 (12.5)	4 (6.7)	0.38	↔
Länge AIC rechts (mm, MW±SD)	59.5±19.0	63.5±16.8	60.9±24.9	62.9±16.2	54.8±20.6	0.20	↔
Länge AIC links (mm, MW±SD)	59.7±23.3	66.5±8.6	59.0±24.2	58.7±17.4	57.3±17.8	0.16	↔
<b>Tortuosity-indices</b>							
Aortic tortuosity index (MW±SD)	1.11±0.1	1.11±0.1	1.10±0.1	1.11±0.1	1.11±0.1	0.89	↔
Iliac tortuosity index (MW±SD)	1.34±0.2	1.30±0.1	1.35±0.2	1.30±0.2	1.35±0.2	0.67	↔

**Tabelle 6: Zeitliche Trends der morphologischen Daten.** (AIC = arteria iliaca communis; durchgeführte Tests: Pearson-Korrelations-Koeffizienten für kontinuierliche und Cochran-Armitage-Tests für diskrete Variablen)

AAA-Durchmesser:

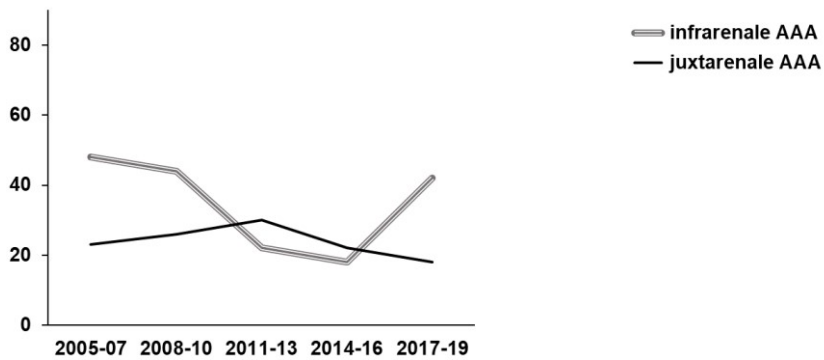
Die Verteilung des max. AAA-Durchmessers zeigte keine signifikante Veränderung bei relativ geringen Schwankungen im untersuchten Zeitraum. Die Werte variierten im Mittel zwischen 55,5 cm und 59,7 cm.



**Abbildung 33:** Zeitlicher Trend des AAA-Durchmessers in 3-Jahres-Abständen

### Lokalisation der Aneurysmen:

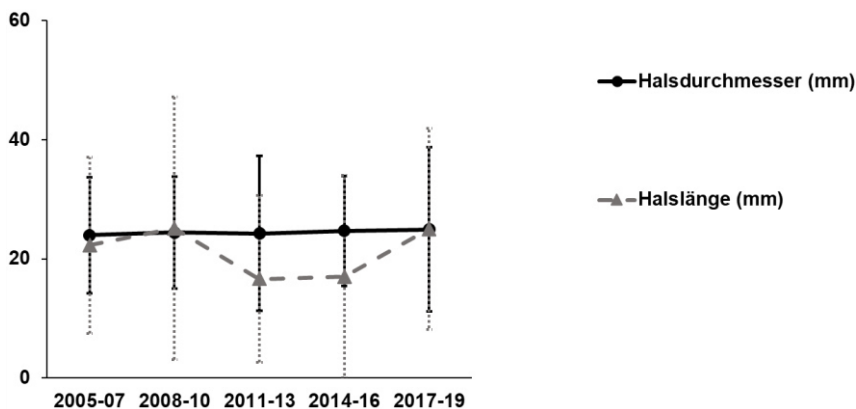
Die zeitlichen Trends der Lokalisation der AAA in Bezug auf die Nierenarterien sind in Abb. 34 dargestellt. Eine signifikante Veränderung der prozentualen Verteilung war hier nicht zu beobachten, der Knick zwischen 2014 und 2016 erklärte sich vor allem durch die verringerten absoluten Operationszahlen in diesem Zeitraum.



**Abbildung 34:** Zeitlicher Trend der AAA-Lokalisation in 3-Jahres-Abständen

### Halslänge und Halsdurchmesser:

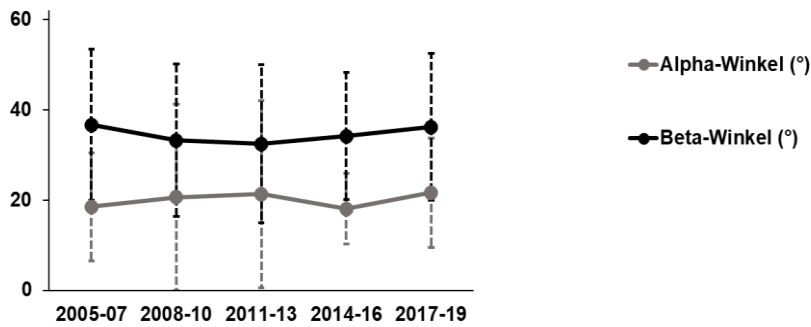
Die Halseigenschaften der untersuchten Aneurysmen zeigten keine relevanten Veränderungen in den 15 Jahren. In den Jahren 2011 bis 2016 ist ein geringer, nicht signifikanter Knick in der Verteilung der Halslänge zu sehen.



**Abbildung 35:** Zeitlicher Trend der Halslänge und des Halsdurchmessers in 3-Jahres-Abständen

### Alpha- und Beta-Winkel:

Für die Halswinkel konnte kein signifikanter zeitlicher Trend beobachtet werden, es konnten nur leichte Schwankungen beim Alpha- und Beta-Winkel gemessen werden.

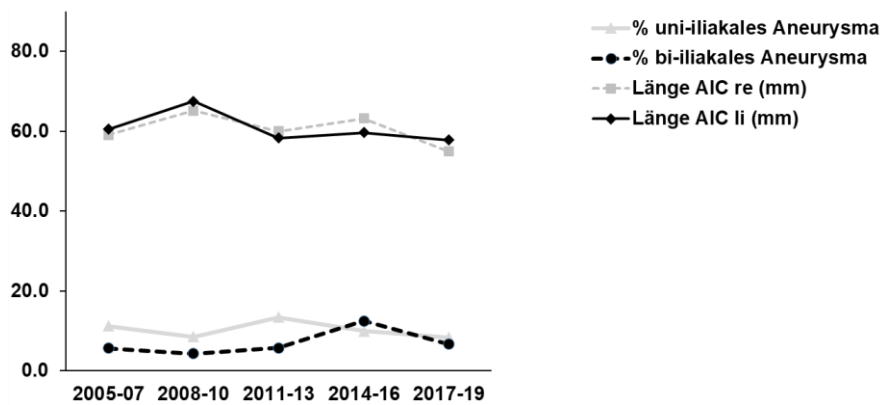


**Abbildung 36:** Zeitlicher Trend des Alpha- und Beta-Winkels in 3-Jahres-Abständen

Eigenschaften der Iliakalarterien:

Eine Zunahme oder Verringerung der zusätzlichen uni- bzw. bi-iliakalen Aneurysmen im Beobachtungszeitraum konnte nicht detektiert werden.

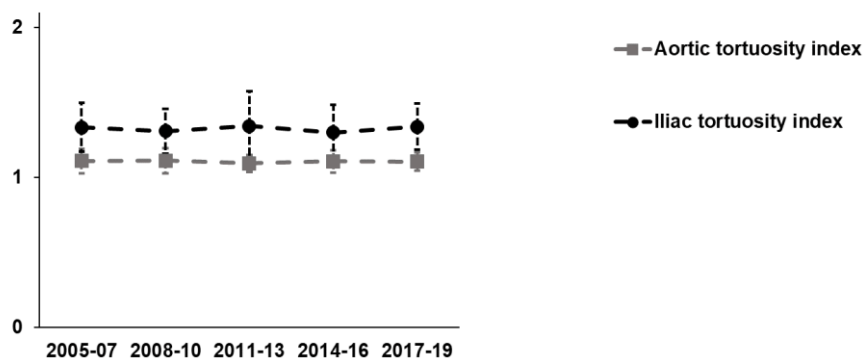
Die Längenmessung der beiden Aa. iliaca communes zeigte ebenfalls einen gleichbleibenden Trend.



**Abbildung 37:** Zeitliche Trends AIC-Länge und Vorliegen zusätzlicher Iliakalaneurysmen in 3-Jahres-Abständen

*Tortuosity indices:*

Die *tortuosity indices* zeigten keine signifikanten Veränderungen während der Studiendauer, eine veränderte Komplexität des Gefäßverlaufs ließ sich somit nicht erkennen.



**Abbildung 38:** Zeitliche Trends von *Aortic* und *Iliac tortuosity index* in 3-Jahres-Abständen

### 3.2.3 Korrelationsanalysen

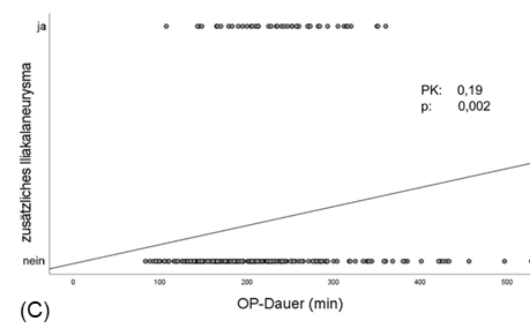
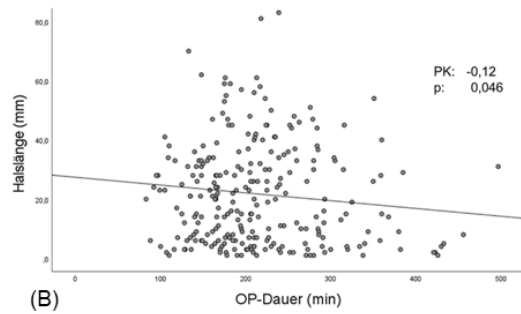
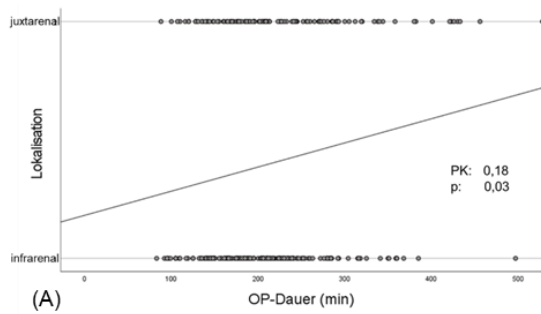
Eine Korrelationsanalyse im nächsten Schritt sollte zeigen, ob Zusammenhänge zwischen den untersuchten klinischen bzw. morphologischen Parametern und operativen (OP-Dauer) sowie postoperativen (Krankenhaus-Aufenthaltsdauer) Daten erkennbar sind.

#### Korrelationen der OP-Dauer

Eine signifikante Korrelation mit der Länge der Operation konnte für die juxtarenale Lokalisation beobachtet werden, außerdem zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen OP-Dauer und Vorliegen eines zusätzlichen Iliakalaneurysmas. Eine inverse Korrelation bestand mit der Länge des Aneurysmahalses. In Tabelle 7 findet sich eine übersichtliche Darstellung aller durchgeführten Korrelationsanalysen. Eine graphische Darstellung der signifikanten Zusammenhänge wird in Abb. 39 aufgeführt.

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Patientenspezifische Daten</b>		
Alter	0.048	0.419
Männlich (vs. weiblich)	0.05	0.935
Anzahl d. Komorbiditäten	0,089	0,136
<b>Morphologie</b>		
Juxtarenal (vs. infrarenal)	<b>0.177</b>	<b>0.03</b>
Max. Durchmesser	0.099	0.98
Halslänge	<b>-0.124</b>	<b>0.046</b>
Halsdurchmesser	0.046	0.462
Alpha-Winkel	0.058	0.351
Beta-Winkel	-0.015	0.808
+ Iliakalaneurysma	<b>0.185</b>	<b>0.002</b>
Länge AIC rechts	0.033	0.594
Länge AIC links	-0.062	0.322
<i>Aortic tortuosity index</i>	0.008	0.903
<i>Iliac tortuosity index</i>	-0.037	0.558

**Tabelle 7: Korrelationsanalyse der OP-Dauer.** (AIC = arteria iliaca communis; durchgeführter Test: Pearson-Korrelation,  $p < 0,05$  = signifikant, in fett hervorgehoben)



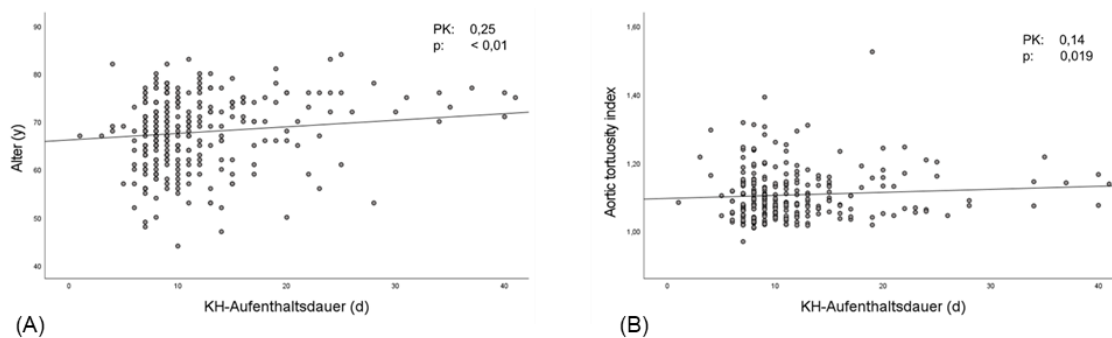
**Abbildung 39:** Signifikante Korrelation der OP-Dauer mit AAA-Lokalisation (A), Halslänge (B) und Vorliegen zusätzlicher Iliakalaneurysmen (C)  
(PK = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert)

### Korrelationen der KH -Aufenthaltsdauer

Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer und dem Alter der Patienten zum OP-Zeitpunkt. Weiterhin konnte eine positive Korrelation zwischen Verweildauer in der Klinik und *Aortic tortuosity index* ermittelt werden (siehe Abb. 38). Die durchgeführten Analysen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Patientenspezifische Daten</b>		
Alter	<b>0.248</b>	<b>0,00017</b>
Männlich (vs. weiblich)	0.054	0.360
Anzahl d. Komorbiditäten	-0.021	0.717
<b>Morphologie</b>		
Juxtarenal	-0.020	0.739
Max. Durchmesser	0.006	0.925
Halslänge	-0.020	0.742
Halsdurchmesser	0.077	0.207
Alpha-Winkel	0.111	0.070
Beta-Winkel	0.055	0.366
+ Iliakalaneurysma	0.005	0.932
Länge AIC rechts	0.020	0.748
Länge AIC links	-0.066	0.279
<i>Aortic tortuosity index</i>	<b>0.144</b>	<b>0.019</b>
<i>Iliac tortuosity index</i>	-0.011	0.858

**Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer.** (AIC = arteria iliaca communis; durchgeführter Test: Pearson-Korrelation,  $p < 0,05$  = signifikant, in fett hervorgehoben)



**Abbildung 40:** Signifikante Korrelationen der KH-Aufenthaltsdauer mit Patientenalter (A) und mit *Aortic tortuosity index*

(PK = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert)

### 3.2.4 Regressionsanalysen

Zur Identifikation von *Confoundern* wurde eine uni- und multivariate Regressionsanalyse der OP-Dauer und der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer durchgeführt.

## Regressionsanalyse der OP-Dauer

In der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikante Verlängerung der Operationslänge um 27,45 Minuten ( $p = 0,01$ ) bei Vorliegen von mehr als 2 Vorerkrankungen beobachtet. Weiterhin führten die juxtarenale Lokalisation des AAAs und das Vorliegen eines zusätzlichen bi-iliakalen Aneurysmas zu einem höheren Operationsaufwand von 33 bzw. 65 Minuten. Eine größere Halslänge resultierte in einer Reduktion der OP-Dauer um 0,58 Minuten pro zusätzlichen Millimeter ( $p = 0,046$ ).

In der multivariaten Analyse wurde für keinen der untersuchten Parameter eine signifikante Veränderung der Operationsdauer beobachtet (siehe Tabelle 9).

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Regressions-analyse ( $\Delta$ Minuten)	p-Wert	Regressions-analyse ( $\Delta$ Minuten)	p-Wert
<b>Patientenspezifische Daten</b>				
Alter (+1 Jahr)	-0.55	0.42		
Männlich (vs. weiblich)	1.19	0.94		
<b>Komorbiditäten</b>				
>2	<b>27.45</b>	<b>0.01</b>		
BMI >30	33.63	0.12		
<b>Morphologie</b>				
Juxtarenal (vs. infrarenal)	33.45	<b>0</b>	22.09	0.13
Max. Durchmesser (+1mm)	0.75	0.10	0.75	0.08
Halslänge (+1mm)	<b>-0.58</b>	<b>0.046</b>	0.24	0.53
Halsdurchmesser (+1mm)	0.95	0.46		
Alpha-Winkel (+1°)	0.30	0.35		
Beta-Winkel (+1°)	-0.07	0.81		
+ uni-iliakales Aneurysma	22.08	0.19		
+ bi-iliakales Aneurysma	<b>64.69</b>	<b>0.002</b>	33.69	0.10
Länge AIC rechts (+1 mm)	0.14	0.59		
Länge AIC links (+1 mm)	-0.25	0.32		
<i>Aortic tortuosity index</i> (+0.1)	8.57	0.90		
<i>Iliac tortuosity index</i> (+0.1)	-17.45	0.56		

**Tabelle 9: Uni- und multivariate Regressionsanalyse der OP-Dauer.** (BMI = Body Mass Index, AIC = arteria iliaca communis;  $p < 0,05$  = signifikant, in fett hervorgehoben)



## Regressionsanalyse der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer

Sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regressionsanalyse wurde beobachtet, dass lediglich das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt zu einer signifikanten Verlängerung der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer um 0,45 bzw. 0,31 Tage führte.

Unterschiedliche morphologische Ausprägungen hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die Klinikverweildauer der Patienten (siehe Tabelle 10).

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Regressions-analyse ( $\Delta$ Tage)	p-Wert	Regressions-analyse ( $\Delta$ Tage)	p-Wert
<b>Patientenspezifische Daten</b>				
Alter (+1 Jahr)	<b>0.45</b>	<b>0.01145</b>	<b>0.31</b>	<b>0.002</b>
Männlich (vs. weiblich)	-2.08	0.36		
<b>Komorbiditäten</b>				
>2	1.13	0.51		
BMI>30	-5.63	0.11		
<b>Morphologie</b>				
Juxtarenal (vs. infrarenal)	-0.38	0.82		
Max. Durchmesser (+1mm)	0.007	0.92		
Halslänge (+1mm)	-0.01	0.74		
+ uni-iliakales Aneurysma	-1.80	0.49		
+ bi-iliakales Aneurysma	3.14	0.33		

**Tabelle 10: Regressionsanalyse der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer.** (BMI = Body Mass Index;  $p < 0,05$  = signifikant, in fett hervorgehoben)

### 3.2.5 Endosize zur Datenerhebung bei einer großen Kohorte

Ergänzend zur oben genannten Untersuchung sollte der Einsatz der *Endosize*-Software für die Untersuchung von morphologischen Messwerten an einer großen Kohorte evaluiert werden. Die Software ist kommerziell erhältlich und wird hauptsächlich von Kliniken zur Planung von EVAR-Prothesen eingesetzt. In dieser Arbeit wurde die Software nun zur wissenschaftlichen Datenerhebung im großen Stil eingesetzt. Der Arbeitsaufwand bei einfachen Aneurysmen mit guter CT-Qualität lag nach einer Einarbeitungsphase bei etwa 10 - 15 Minuten pro Patient. Bei komplizierten Fällen, in denen eine manuelle Adjustierung der *Centerline* notwendig war, wurde ein zusätzlicher Zeitaufwand von ca. 15 - 30 Minuten benötigt, je nach Schwierigkeit. Dies war bei schätzungsweise einem Fünftel aller Patienten

notwendig. Insgesamt war eine erfolgreiche Anwendung bei dem Großteil der Fälle möglich, lediglich bei 20 von 313 Patienten konnte die morphologische Analyse nicht durchgeführt werden. Ursächlich war hier zumeist eine inadäquate CT-Qualität mit schlechter Kontrastmittel-Verteilung bzw. schwierige anatomische Gegebenheiten wie verschlossene Gefäßäste, bei denen sich der Verlauf der *Centerline* nicht nachvollziehen ließ.

### 3.3 Teil 2: Lokale Messung von biomechanischen Parametern im AAA

Die neue Methode der lokalen Messung wurde insgesamt bei 225 Patienten durchgeführt, bei denen intraoperativ eine Gewebeprobe entnommen wurde und histologisch untersucht wurde. Die Positionen der Messpunkte wurden so gewählt, dass diese die Morphologie und Biomechanik im Bereich der Probe bestmöglich wiedergeben.

Eine erste deskriptive Analyse aller Patienten ergab einen Mittelwert des PWS von  $110,0 \pm 44,5$  kPa, des PWRR von  $0,30 \pm 0,16$  und der ILT-Dicke von  $10,5 \pm 8,7$  mm (siehe Tabelle 11).

Die Erhebung der lokalen Daten erfolgte im Rahmen der *HistAAA*-Studie. Geplant ist die Durchführung von Korrelationsanalysen mit den entsprechenden histologischen Daten, sodass verschiedene Informationen derselben Kohorte zusammengeführt und integriert werden können. Die Publikation der Ergebnisse ist bislang noch ausstehend.

	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittelwert aller Punkte
PWS (kPa, MW $\pm$ SD)	106.5 $\pm$ 43.9	110.2 $\pm$ 47.0	113.4 $\pm$ 46.7	110.0 $\pm$ 44.5
PWRR (MW $\pm$ SD)	0.29 $\pm$ 0.15	0.30 $\pm$ 0.17	0.31 $\pm$ 0.18	0.30 $\pm$ 0.16
ILT-Dicke (mm, MW $\pm$ SD)	11.0 $\pm$ 9.0	10.6 $\pm$ 9.4	10.1 $\pm$ 8.5	10.5 $\pm$ 8.7

**Tabelle 11: Batch-Analyse.** Messung der Parameter im Radius von 10 mm um drei definierte Punkte. (PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk, ILT = intraluminaler Thrombus)

### **3.4 Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum**

Im dritten Teil der Arbeit wurden morphologische und biomechanische Veränderungen im sequentiellen Verlauf bei 32 Patienten mit infra- oder juxtarenalem Aortenaneurysma untersucht. Mittels linearer Transformation wurde eine Verschiebung der maximalen Stresspunkte im AAA über die Zeit untersucht. Die Ergebnisse wurden als Publikation „Rupture risk parameters upon biomechanical analysis independently change from vessel geometry during abdominal aortic aneurysm growth“ im *Journal of Vascular Surgery - Vascular Science* veröffentlicht. Die Originalpublikation lässt sich im Anhang unter 6.6.2 einsehen.

#### **3.4.1 Beschreibung der Patientenkohorte**

Die mittlere Zeitdifferenz der sequentiellen CT-Angiographien lag bei 14 [9 - 24] Monaten.

Das Durchschnittsalter der Patienten wurde bei 70 [62 - 75] Jahren angegeben, 30 (94 %) der 32 Studienteilnehmer waren männlich. Größe und Gewicht der Patienten lag bei 175 [172 - 181] cm bzw. 85 [70 - 96] kg. Bei den häufigsten Komorbiditäten handelte es sich um die arterielle Hypertonie in 26 (81 %) Fällen, gefolgt von der Hyperlipidämie bei 24 (75 %) und KHK bei 13 (41 %) Patienten. 20 (63 %) der untersuchten Personen nahmen Plättchenhemmer ein, bei 18 (56 %) war eine regelmäßige Einnahme von Statinen dokumentiert. Laborwerte außerhalb des Referenzbereichs zeigten sich beim C-reaktiven-Protein in 8 (44 %) Fällen, das Serum-Kreatinin war bei 5 (16 %) Patienten zum OP-Zeitpunkt erhöht. Die dokumentierten Laborwerte standen nicht für alle Studienteilnehmer zur Verfügung.

Bezüglich der AAA-Eigenschaften war eine klinische Symptomatik bei 2 (6 %) Patienten dokumentiert. Bei 19 (59 %) Studienteilnehmern lag ein infrarenales AAA vor, 13 (41 %) hatten dagegen eine juxtarenale Lokalisation. Ein zusätzliches Iliakalaneurysma bestand wiederum in 7 (22 %) Fällen.

Anzahl N (%)	32 (100)
<b>Patientendaten</b>	
Alter (Jahre, Median, IQR)	70 [62-75]
Männl. Geschlecht n (%)	30 (94)
Größe (cm, Median, IQR)	175 [172-181]
Gewicht (kg, Median, IQR)	85 [70-96]
<b>Komorbiditäten</b>	
Art. Hypertonie n (%)	26 (81)
Diabetes n (%)	9 (28)
Hyperlipidämie n (%)	24 (75)
KHK n (%)	13 (41)
COPD n (%)	7 (22)
PAVK n (%)	5 (16)
<b>Rauchen</b>	
Aktiv n (%)	20 (63)
Ehemalig n (%)	7 (22)
Nie n (%)	3 (9)
<b>Medikation</b>	
Plättchenhemmer n (%)	20 (63)
ACE-Hemmer n (%)	10 (31)
Statine n (%)	18 (56)
Metformin n (%)	2 (6)
Insulin n (%)	1 (3)
<b>Pathologische Laborwerte</b>	
CRP n (%)	8 (44)
Leukozyten n (%)	3 (9)
Thrombozyten n (%)	1 (3)
Serum-Kreatinin n (%)	5 (16)
<b>AAA-spezifische Daten</b>	
<b>Klinische Präsentation</b>	
Symptomatisch n (%)	2 (6)
Asymptomatisch n (%)	30 (94)
<b>Lokalisation</b>	
Infrarenal n (%)	19 (59)
Juxtarenal n (%)	13 (41)
+ iliakales Aneurysma n (%)	7 (22)

**Tabelle 12: Klinische Daten.** (Art. Hypertonie = Arterielle Hypertonie, KHK = koronare Herzerkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACE = Angiotensin-converting-enzyme, CRP = C-reaktives Protein)

### 3.4.2 Veränderungen der morphologischen und biomechanischen Messwerte

Es wurde jeweils die absolute und relative Differenz der in *Endosize* und *VASCOPS* erhobenen Parameter im sequentiellen Verlauf berechnet. Unterschiede zwischen den beiden

Messzeitpunkten wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft.

### Endosize-Daten

Die größte Veränderung der gemessenen *Endosize*-Daten zeigte sich für den maximalen AAA-Durchmesser mit einem Wachstum von 5,4 [3,1 - 7,4] mm. Weiterhin wurde eine signifikante Zunahme des Beta-Winkels von 2,9 [-1,8 - 5,9]° und des *Iliac tortuosity index* von 0,016 [- 0,012 - 0,045] beobachtet. Signifikante Veränderungen der Halseigenschaften, der Länge der Iliakalarterien oder der Kalzifizierung konnten nicht festgestellt werden, wobei die Messung der Kalzifikation bei einzelnen Patienten aus technischen Gründen nicht möglich war.

	Frühere CTA	Präop. CTA	Δ (absolut)	Δ (%)	p-Wert
Anzahl N	32	32			
Zeitdifferenz (Monate, Median, IQR)			14 [9 - 24]		
Alpha Winkel (°, Median, IQR)	14.8 [10.9-20.7]	18.2 [10.8-24.7]	0.5 [-1.5-6.2]	2.4 [-13.0-48.0]	0.2314
Beta Winkel (°, Median, IQR)	28.7 [21.5-33.7]	30.3 [22.6-40.0]	2.9 [-1.8-5.9]	10 [-4-18]	<b>0.01668</b>
Halslänge (mm, Median, IQR)	20.5 [9.0-37.5]	20.0 [7.0-41.8]	-0.5 [-4.5-3.8]	-1 [-23-20]	0.793
Halsdurchmesser (mm, Median, IQR)	24 [22.0-27.68]	23.9 [22.6-26.0]	-0.9 [-1.8-1.0]	-4 [-8-4]	0.1263
Max. Durchmesser (mm, Median, IQR)	49.9 [45.8-52.0]	55.0 [52.0-56.8]	5.4 [3.1-7.4]	11 [6-16]	<b>0.00449</b>
Länge AIC re. (mm, Median, IQR)	61 [45-76]	57 [49-69]	-2 [-10-4]	-4 [-16-8]	0.06526
Länge AIC li. (mm, Median, IQR)	59 [40-69]	54 [42-69]	-2 [-5-3]	-3 [-10-5]	0.2236
Mittlere Kalzifizierung (% , Median, IQR)	4.3 [0.7-12.2]	2.9 [0.7-7.2]	0 [-1.40-0.41]	0 [-35-18]	0.4751
<i>Aortic tortuosity index</i> (Median, IQR)	1.07 [1.06-1.12]	1.08 [1.06-1.14]	0.002 [-0.006-0.022]	0.2 [-0.4-2.1]	0.224
<i>Iliac tortuosity index</i> (Median, IQR)	1.29 [1.21-1.36]	1.30 [1.23-1.38]	0.016 [-0.012-0.045]	1.3 [-1.0-3.5]	<b>0.0118</b>

**Tabelle 13: Endosize-Daten im sequentiellen Verlauf.** (AIC = arteria iliaca communis; durchgeführter Test: Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test, p < 0,05 = signifikant, fett hervorgehoben)

### VASCOPS-Daten

Für alle in VASCOPS untersuchten Parameter konnten signifikante Veränderungen demonstriert werden. Neben den ILT-Parametern zeigte sich eine besonders starke prozentuale Zunahme des Lumen- und Gesamt-Volumens sowie des PWRR.

	Frühere CTA	Präop. CTA	$\Delta$ (absolut)	$\Delta$ (%)	p-Wert
Anzahl N	32	32			
Zeitdifferenz (Monate, Median, IQR)			14 [9 - 24]		
Max. Lumen-Durchmesser (mm, Median, IQR)	37.0 [32.4-41.6]	39.5 [34.9-46.5]	3.9 [1.1-7.1]	13 [4-20]	<b>0.021359</b>
Max. ILT-Dicke (mm, Median, IQR)	14.0 [9.0-20.0]	17.7 [14.9-27.0]	4.8 [1.1-7.2]	35 [5-61]	<b>0.02143</b>
Lumen-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	68 [48-82]	71 [54-95]	8 [3-18]	18 [4-40]	<b>0.00028</b>
Gesamt-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	129 [93-164]	150 [121-206]	24 [18-45]	17 [13-38]	<b>0.0030</b>
ILT-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	37 [26-64]	63 [40-92]	18 [7-32]	43 [16-81]	<b>0.02964</b>
PWS (kPa, Median, IQR)	190 [156-229]	195 [178-257]	24 [2-38]	12 [1-23]	<b>0.002859</b>
PWRR (Median, IQR)	0.36 [0.33-0.42]	0.38 [0.31-0.53]	0.05 [0.00-0.10]	16 [0-24]	<b>0.00051</b>

**Tabelle 14: VASCOPS-Daten im sequentiellen Verlauf.** (ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test,  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)

### 3.4.3 Normierung der Daten

Der Abstand zwischen den beiden CT-Bildgebungen variierte in der Patientenkohorte zwischen 5 Monaten und 5,5 Jahren. Zur Überprüfung der beobachteten Wachstumsentwicklungen erfolgte deshalb eine Normierung der Daten, indem die gemessenen Veränderungen jeweils ins Verhältnis zur zeitlichen Differenz in Jahren gesetzt wurden.

Nach Normierung der Daten wurde die größte Veränderung der *Endosize*-Messungen weiterhin beim max. Durchmesser, Beta-Winkel und *Iliac tortuosity index* beobachtet (siehe Tabelle 15).

Alpha Winkel (°, Median, IQR)	0.38 [-0.98-2.82]
Beta Winkel (°, Median, IQR)	1.96 [-0.98-3.17]
Halslänge (mm, Median, IQR)	-0.20 [-3.71-1.60]
Halsdurchmesser (mm, Median, IQR)	-0.41 [-1.25-0.54]
Max. Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.70 [2.25-5.44]
Länge AIC re. (mm, Median, IQR)	-1.72 [-7.03-2.42]
Länge AIC li. (mm, Median, IQR)	-0.60 [-5.14-2.68]
Mittlere Kalzifizierung (% , Median, IQR)	0.00 [-1.56-0.38]
<i>Aortic tortuosity index</i> (Median, IQR)	0.002 [-0.004-0.012]
<i>Iliac tortuosity index</i> (Median, IQR)	0.009 [-0.017-0.026]

**Tabelle 15: Zeitnormierte Endosize-Daten.** Veränderung pro Jahr (AIC = arteria iliaca communis)

Betrachtete man die VASCOPS-Parameter, fiel wiederum ein starkes Wachstum aller Messwerte auf, wobei auch hier die Zunahme der ILT-Dicke und des ILT-Volumens hervorstand (siehe Tabelle 16).

Max. Lumen-Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.26 [0.93-4.67]
Max. ILT-Dicke (mm, Median, IQR)	3.04 [1.36-4.96]
Lumen-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	6.70 [1.85-11.50]
Gesamt-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	20.85 [14.77-30.70]
ILT-Volumen (mm <sup>3</sup> , Median, IQR)	13.20 [5.56-25.66]
PWS (kPa, Median, IQR)	12.66 [1.41-26.65]
PWRR (Median, IQR)	0.03 [0.00-0.07]

**Tabelle 16: Zeitnormierte VASCOPS-Daten.** Veränderung pro Jahr (ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk)

### 3.4.4 Korrelationsanalysen der Veränderung von PWS und PWRR

Lineare Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen der Veränderung der max. Wandspannung (PWS) bzw. des max. Rupturrisikos (PWRR) und morphologischen Änderungen zu untersuchen. Zusammenhänge wurden mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten beschrieben.



## Korrelation von $\Delta$ PWS

Ein signifikanter Zusammenhang konnte für das Patientenalter und das normierte Wachstum des PWS gezeigt werden.

Bei Betrachtung der *Endosize*-Daten konnte eine signifikante Korrelation zwischen Hals- und Winkel-Eigenschaften und der Zunahme der Wandspannung gezeigt werden. Alpha- und Beta-Winkel hatten jeweils einen positiven Zusammenhang mit dem Anstieg des PWS, die stärkste Korrelation wurde für die Zunahme der Halslänge mit einem Koeffizienten von 0,46 ( $p = 0,0076$ ) beobachtet.

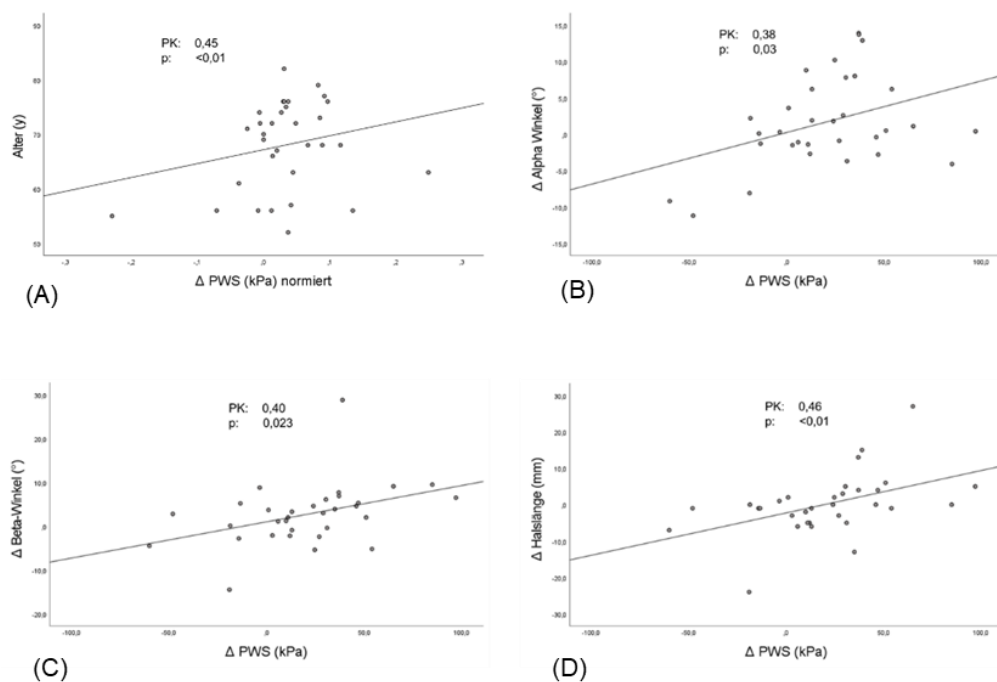
Bei den *VASCOPS*-Parametern zeigte sich der stärkste Zusammenhang mit dem Wachstum des Gesamt-Volumens (PK: 0,68;  $p = 0,012$ ). Weiterhin konnte eine positive Assoziation für die Änderung des max. Lumen-Durchmessers und des Lumen-Volumens demonstriert werden.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in Tabelle 17 dargestellt, eine grafische Veranschaulichung der signifikanten Zusammenhänge findet sich in Abb. 40.

	<b><math>\Delta</math>PWS</b>	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Klinische Daten</b>		
Patientenalter*	0.450	<b>0.00968</b>
<b>Endosize-Daten</b>		
$\Delta$ Alpha Winkel	0.385	<b>0.02973</b>
$\Delta$ Beta Winkel	0.400	<b>0.02313</b>
$\Delta$ Halslänge	0.463	<b>0.00756</b>
$\Delta$ Halsdurchmesser	0.095	0.611
$\Delta$ max. Durchmesser	0.247	0.173
$\Delta$ Länge AIC rechts	-0.015	0.933
$\Delta$ Länge AIC links	0.006	0.974
$\Delta$ aortic tortuosity index	0.186	0.307
$\Delta$ iliac tortuosity index	0.214	0.239
<b>VASCOPS-Daten</b>		
$\Delta$ max. Lumen-Durchmesser	0.610	<b>0.00021</b>
$\Delta$ max. ILT-Dicke	0.303	0.092
$\Delta$ Lumen-Volumen	0.644	<b>0.04680</b>
$\Delta$ Gesamt-Volumen	0.681	<b>0.01203</b>
$\Delta$ ILT-Volumen	0.254	0.161

\*Korrelation mit normierten Werten von  $\Delta$ PWS

**Tabelle 17: Korrelationsanalyse  $\Delta$ PWS.** (AIC = arteria iliaca communis, ILT = intraluminärer Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Pearson-Korrelation;  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)



**Abbildung 41:** Signifikante Korrelationen von  $\Delta$ PWS mit Patientenalter (A),  $\Delta$ Alpha-Winkel (B),  $\Delta$ Beta-Winkel (C),  $\Delta$ Halslänge (D)

### Korrelation von $\Delta$ PWRR

Von den *Endosize*-Daten zeigte lediglich der max. AAA-Durchmesser eine positive Korrelation mit dem Anstieg des PWRR, für weitere hier erhobene Messwerte konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

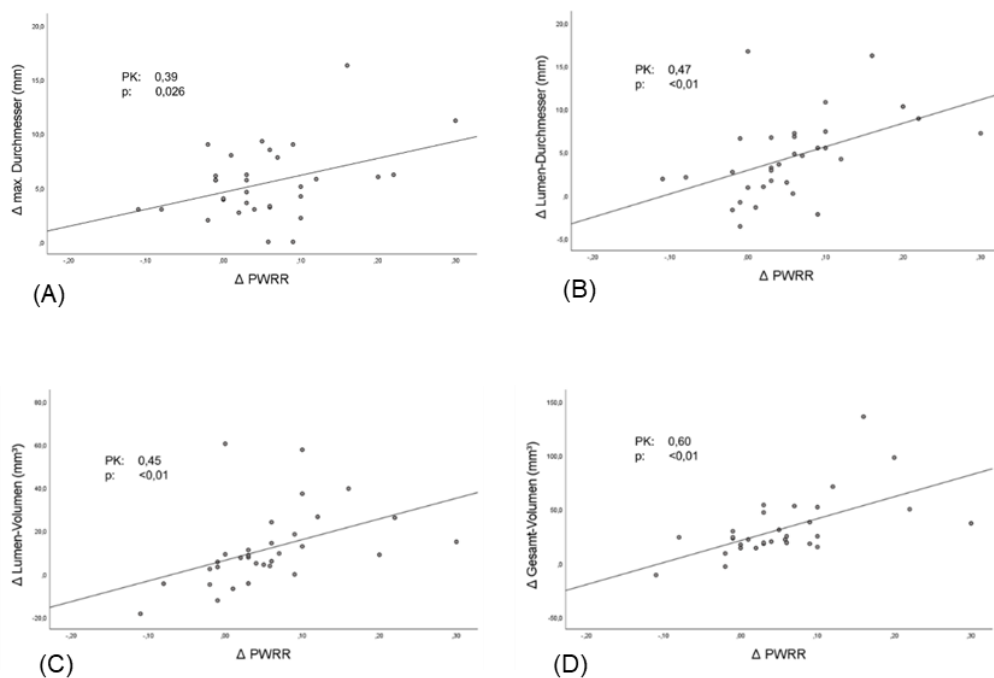
Die stärkste positive Assoziation des PWRR zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,60 ( $p < 0,01$ ) für das Gesamt-Volumen des AAAs. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit den *VASCOPS*-Parametern des max. Lumen-Durchmessers und des Lumen-Volumens.

Die durchgeführten Korrelationen werden in Tabelle 18 gezeigt, die signifikanten Zusammenhänge sind in Abb. 41 grafisch dargestellt.

<b>ΔPWRR</b>		
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Klinische Daten</b>		
Patientenalter*	0.235	0.195
<b>Endosize-Daten</b>		
Δ Alpha Winkel	0.183	0.317
Δ Beta Winkel	0.250	0.169
Δ Halslänge	0.121	0.511
Δ Halsdurchmesser	0.122	0.514
Δ max. Durchmesser	0.393	<b>0.02599</b>
Δ Länge AIC rechts	0.091	0.621
Δ Länge AIC links	0.105	0.572
Δ <i>aortic tortuosity index</i>	0.220	0.227
Δ <i>iliac tortuosity index</i>	0.120	0.512
<b>VASCOPS-Daten</b>		
Δ max. Lumen-Durchmesser	0.473	<b>0.00627</b>
Δ max. ILT-Dicke	0.296	0.100
Δ Lumen-Volumen	0.449	<b>0.00997</b>
Δ Gesamt-Volumen	0.596	<b>0.00032</b>
Δ ILT-Volumen	0.334	0.061

\*Korrelation mit normierten Werten von ΔPWRR

**Tabelle 18: Korrelationsanalyse ΔPWRR.** (AIC = arteria iliaca communis, ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Pearson-Korrelation,  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)



**Abbildung 42:** Signifikante Korrelationen von ΔPWRR mit ΔDmax (A), ΔLumen-Durchmesser (B), ΔLumen-Volumen (C), ΔGesamt-Volumen (D)

### 3.4.5 Ergebnisse der linearen Transformation

Die stärkste Positionsänderung im AAA zeigte der Punkt der max. ILT-Dicke mit 14,4 [7,3 - 37,2] mm, gefolgt von der Transformation des PWRR mit 11,5 [5,9 - 31,9] mm und des PWS mit 8,4 [3,8 - 17,3] mm (siehe Tabelle 19).

Die mittlere Verschiebung des Validierungspunktes lag bei 7,9 [5,3 - 10,9] mm.

---

Distanz ILT <sub>max</sub> (mm, Median, IQR)	14.4 [7.3-37.2]
Distanz PWRR (mm, Median, IQR)	11.5 [5.9-31.9]
Distanz PWS (mm, Median, IQR)	8.4 [3.8-17.3]

---

Validierungspunkt (mm, Median, IQR)	7.9 [5.3-10.9]
-------------------------------------	----------------

---

**Tabelle 19: Ergebnisse der linearen Transformation.** (ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk)

### 3.4.6 Korrelationsanalyse der gemessenen Transformation

Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Positionsänderungen der Maximalpunkte und den morphologischen und biomechanischen Veränderungen im Aneurysma. Die Verschiebung der Punkte war zudem unabhängig vom Patientenalter und der Zeitdifferenz zwischen den beiden CTs.

Der stärkste Zusammenhang mit der Verschiebung der max. Thrombusdicke zeigte sich für eine Abnahme des Alpha-Winkels (PK: -0,35; p = 0,052) und eine Zunahme des *Aortic tortuosity index* (PK: 0,34; p = 0,058).

Eine Positionsänderung des PWRR war v. a. mit einer Abnahme der ILT-Dicke (PK - 0,33; p = 0,065) assoziiert.

Die Transformation des PWS zeigte wiederum den stärksten Zusammenhang mit der Zunahme des *Aortic tortuosity index* (PK: 0,31; p = 0,075).

	Distanz ILT <sub>max</sub>		Distanz PWRR		Distanz PWS	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Klinische Daten</b>						
Zeitdifferenz	-0.122	0.506	-0.137	0.4554	0.148	0.419
Patientenalter	-0.152	0.406	-0.082	0.6569	0.081	0.661
<b>Endosize-Daten</b>						
Δ Alpha Winkel	-0.346	0.052	0.068	0.7118	0.215	0.238
Δ Beta Winkel	-0.070	0.704	0.186	0.3079	0.188	0.304
Δ Halslänge	-0.075	0.682	0.104	0.5714	0.155	0.397
Δ Halsdurchmesser	-0.263	0.153	-0.047	0.8027	-0.206	0.265
Δ max. Durchmesser	0.152	0.406	0.205	0.2607	0.057	0.757
Δ <i>Aortic tortuosity index</i>	0.339	0.058	0.144	0.4317	0.319	0.075
Δ <i>Iliac tortuosity index</i>	-0.043	0.814	0.030	0.8668	0.234	0.197
<b>VASCOPS-Daten</b>						
Δ max. Lumen-Durchmesser	0.086	0.640	0.148	0.4186	0.110	0.550
Δ ILT-Dicke	0.182	0.320	-0.330	0.06487	-0.066	0.720
Δ Lumen-Volumen	-0.062	0.738	0.113	0.5377	0.110	0.551
Δ Gesamt-Volumen	0.020	0.913	-0.154	0.4007	-0.143	0.434
Δ ILT-Volumen	0.172	0.347	-0.208	0.2527	-0.206	0.258
Δ PWS	0.064	0.726	0.042	0.8192	-0.106	0.564
Δ PWRR	0.173	0.344	-0.124	0.498	-0.013	0.943

**Tabelle 20: Korrelationsanalysen der linearen Transformation.** (ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Pearson-Korrelation,  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)

### 3.4.7 Subgruppenanalyse anhand von Transformationswerten

Anhand der gemessenen Transformationswerte wurden für jeden Maximalpunkt zwei Subgruppen eingeteilt, in denen klinische, morphologische und biomechanische Parameter zwischen den Gruppen einer großen bzw. kleinen Verschiebung verglichen wurden. Die Grenze zwischen den beiden Subgruppen wurde anhand deren statistischen Verteilung festgelegt.

#### Subgruppenanalyse der ILT<sub>max</sub>-Transformation

Die Einteilung der Subgruppen bei der Verschiebung der max. ILT-Dicke erfolgte zum Grenzwert von 25 mm.

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich eine signifikant stärkere Zunahme des PWRR in der Subgruppe der größeren ILT<sub>max</sub>-Verschiebung ( $p = 0,046$ ). Auch die Werte der

PWS-Änderung waren deutlich größer in dieser Teilkohorte, die Unterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,064$ ).

	<b>Geringe Distanz ILTmax (&lt;25mm)</b>	<b>Große Distanz ILTmax (&gt;25mm)</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl der Patienten	22 (69)	10 (31)	
<b>Klinische Daten</b>			
Alter (Jahre, Median, IQR)	69.5 [61.5-73.5]	70.5 [64.3-75.8]	0.744
<b>Endosize-Daten</b>			
Δ Alpha Winkel (°, Median, IQR)	1.5 [1.1-7.4]	-0.5 [-3.5-2.1]	0.204
Δ Beta Winkel (°, Median, IQR)	3.5 [-1.8-5.9]	2 [0.0-4.7]	0.760
Δ Halslänge (mm, Median, IQR)	-0.5 [-3.0-2.0]	-0.5 [-4.3-3.8]	0.968
Δ Halsdurchmesser (mm, Median, IQR)	-0.2 [-1.6-1.3]	-1.7 [(-2.1)-(-0.6)]	0.133
Δ max. Durchmesser (mm, Median, IQR)	5.4 [3.4-6.2]	5.1 [3.1-9.2]	0.515
Δ Länge AIC re. (mm, Median, IQR)	-4 [-10.8-2.5]	-1.001 [-4.0-4.0]	0.360
Δ Länge AIC li. (mm, Median, IQR)	-2 [-5.0-1.8]	-1.001 [-5.3-4.8]	0.527
Δ mittlere Kalzifizierung * (% , Median, IQR)	-2.5 [-2.5-0.2]	0.1 [0.0-3.5]	0.127
Δ <i>aortic tortuosity index</i> (Median, IQR)	0.0005 [-0.0056-0.0108]	0.009 [-0.0034-0.0492]	0.458
Δ <i>iliac tortuosity index</i> (Median, IQR)	0.0147 [-0.0098-0.0428]	0.0164 [-0.0069-0.0375]	0.952
<b>VASCOPS-Daten</b>			
Δ max. Lumen-Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.4 [1.1-6.3]	6.4 [1.6-7.4]	0.350
Δ ILT-Dicke	5.5 [1.2-6.4]	3.0 [1.6-7.0]	0.857
Δ Lumen-Volumen	6.8 [3-14]	11 [5-22]	0.434
Δ Gesamt-Volumen	24 [19-45]	22 [16-36]	0.807
Δ ILT-Volumen	18 [12-27]	21 [3-38]	0.826
Δ PWS	13.0 [2.4-33.9]	39.0 [15.5-53.3]	0.064
Δ PWRR	0.03 [-0.008-0.060]	0.095 [0.053-0.145]	<b>0.046</b>

**Tabelle 21: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz ILTmax.** (AIC = arteria iliaca communis, ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test,  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)

### Subgruppenanalyse der PWRR-Transformation

Der Grenzwert für die Einteilung der Gruppen bei der Verschiebung des PWRR wurde bei 20 mm Distanz festgelegt.

Ein signifikant stärkeres Wachstum des AAA-Durchmessers fand sich in der Gruppe der größeren PWRR-Verschiebung ( $p = 0,036$ ). Für die übrigen Werte zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Teilgruppen.

	<b>Geringe Distanz PWRR (&lt;20mm)</b>	<b>Große Distanz PWRR (&gt;20mm)</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl der Patienten	22 (69)	10 (31)	
<b>Klinische Daten</b>			
Alter (Jahre, Median, IQR)	70 [61.5-75.5]	69 [63.8-73.5]	0.744
<b>Endosize-Daten</b>			
Δ Alpha Winkel (°, Median, IQR)	-1.4 [-1.4-5.6]	0.4 [-1.4-6.7]	0.900
Δ Beta Winkel (°, Median, IQR)	-2.4 [-2.4-5.1]	3.5 [2.2-6.5]	0.173
Δ Halslänge (mm, Median, IQR)	-3 [-3.0-2.0]	0 [-4.0-3.8]	0.744
Δ Halsdurchmesser (mm, Median, IQR)	-1.9 [-1.9-1.0]	-1.3 [-1.8-0.1]	0.704
Δ max. Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.0 [3.0-5.8]	7.1 [4.5-8.9]	<b>0.036</b>
Δ Länge AIC re. (mm, Median, IQR)	-8 [-8.0-4.0]	-2.5 [-12.3-2.3]	0.767
Δ Länge AIC li. (mm, Median, IQR)	-5.8 [-5.8-1.0]	0.0 [-4.5-3.0]	0.610
Δ mittlere Kalzifizierung (% , Median, IQR)	-1.1 [-1.1-0.8]	0.0 [-18.1-0.1]	0.520
Δ <i>aortic tortuosity index</i> (Median, IQR)	-0.0056 [-0.0056-0.0108]	0.0121 [-0.0032-0.0345]	0.388
Δ <i>iliac tortuosity index</i> (Median, IQR)	-0.0083 [-0.0083-0.0408]	0.019 [-0.013-0.0518]	0.984
<b>VASCOPS-Daten</b>			
Δ max. Lumen-Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.4 [1.2-5.5]	6.7 [1.7-7.2]	0.452
Δ ILT-Dicke	5.45 [1.5-8.8]	4 [0.9-5.6]	0.269
Δ Lumen-Volumen	4 [4-14]	5 [1-22]	0.795
Δ Gesamt-Volumen	17 [17-51]	23 [19-31]	0.823
Δ ILT-Volumen	7 [7-34]	21 [15-25]	0.795
Δ PWS	18.5 [3.7-44.2]	30.0 [0.1-36.5]	0.984
Δ PWRR	0.035 [0.005-0.098]	0.055 [0.003-0.083]	0.871

**Tabelle 22: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz PWRR.** (AIC = arteria iliaca communis, ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test,  $p < 0,05$  = signifikant, fett hervorgehoben)

### Subgruppenanalyse der PWS-Transformation

Die definierte Grenze zwischen den Untergruppen der PWS-Transformation lag bei einer Distanz von 20 mm.

Ein stärkeres Wachstum des *Aortic tortuosity index* wurde in der Gruppe mit größerer PWS-Verschiebung festgestellt, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren ( $p = 0,062$ ).

Für die weiteren Parameter konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden.

	<b>Geringe Distanz PWS (&lt;20mm)</b>	<b>Große Distanz PWS (&gt;20mm)</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl der Patienten	26 (81)	6 (19)	
<b>Klinische Daten</b>			
Alter (Jahre, Median, IQR)	69.5 [61.5-73.8]	70.5 [66.3-75.5]	0.717
<b>Endosize-Daten</b>			
Δ Alpha Winkel (°, Median, IQR)	-1.5 [-1.5-3.4]	3.4 [-0.9-11.2]	0.494
Δ Beta Winkel (°, Median, IQR)	-0.8 [-0.8-5.1]	3.6 [-2.9-6.5]	0.847
Δ Halslänge (mm, Median, IQR)	-4.5 [-4.5-2.0]	1.5 [-1.0-5.5]	0.410
Δ Halsdurchmesser (mm, Median, IQR)	-1.8 [-1.8-1.1]	-1.7 [(-1.8) - (-1.4)]	0.155
Δ max. Durchmesser (mm, Median, IQR)	3.1 [3.1-6.2]	5.2 [3.5-7.4]	0.828
Δ Länge AIC re. (mm, Median, IQR)	-7.8 [-7.8-4.0]	-6 [(-15.0) - (-4.0)]	0.080
Δ Länge AIC li. (mm, Median, IQR)	-5 [-5.0-2.8]	-2.5 [-5.3-1.8]	0.771
Δ mittlere Kalzifizierung (% , Median, IQR)	-1.1 [-1.1-0.3]	0.0 [-1.5-0.2]	0.972
Δ <i>aortic tortuosity index</i> (Median, IQR)	-0.0008 [-0.0056-0.0108]	0.0268 [0.0102-0.0627]	0.062
Δ <i>iliac tortuosity index</i> (Median, IQR)	0.0153 [-0.0098-0.0320]	0.0594 [-0.0026-0.1032]	0.264
<b>VASCOPS-Daten</b>			
Δ max. Lumen-Durchmesser (mm, Median, IQR)	0.9 [0.9-7.1]	6.1 [4.8-6.8]	0.299
Δ ILT-Dicke	1.8 [1.8-6.4]	3.4 [-0.6-7.2]	0.655
Δ Lumen-Volumen	3 [3-15]	8 [4-20]	0.944
Δ Gesamt-Volumen	18 [18-45]	22 [19-28]	0.735
Δ ILT-Volumen	19 [19-32]	16 [-3-20]	0.408
Δ PWS	3.7 [3.7-34.0]	38.0 [-0.8-48.0]	0.515
Δ PWRR	0.003 [0.003-0.098]	0.06 [0.008-0.068]	0.885

**Tabelle 23: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz PWS.** (AIC = arteria iliaca communis, ILT = intraluminaler Thrombus, PWS = peak wall stress, PWRR = peak wall rupture risk; durchgeführter Test: Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test, p < 0,05 = signifikant, fett hervorgehoben)



## 4 Diskussion

### 4.1 Teil 1: Klinische und morphologische Veränderung des AAAs über 15 Jahre

#### 4.1.1 Zeitliche Trends von Fallzahlen und Patientenkohorte

Im ersten Teil dieser Doktorarbeit wurde eine Veränderung des Patientenguts und der Morphologie bei intakten AAA über einen Zeitraum von 15 Jahren untersucht, die einen offenen Aortenersatz an einem gefäßchirurgischen Zentrum in Deutschland erhielten.

Es konnte ein Rückgang der offen operierten Fälle während der Studiendauer von 2005 bis 2019 gezeigt werden, diese Beobachtung deckt sich mit den Mikrodaten der DRG-Statistik des statistischen Bundesamtes für die Jahre 2005 - 2014, wo der Anteil der EVAR von 29 % auf 75 % anstieg (Kühnl et al., 2017). Die Hauptursache dieses zeitlichen Trends ist vermutlich auf die Durchsetzung der „*endovascular first*“-Politik in vielen gefäßchirurgischen Zentren zurückzuführen, die EVAR stellt inzwischen in den meisten Ländern die Standardtherapie des intakten AAAs dar (Behrendt et al., 2017). Zusätzlich könnte eine sinkende Prävalenz in Deutschland womöglich einen Einfluss auf die regredienten Fallzahlen haben. Andere europäische Länder konnten bereits einen Abwärtstrend der Prävalenz vermerken, der wahrscheinlich auf einen reduzierten Tabakkonsum zurückzuführen ist (Oliver-Williams et al., 2018, Svensjö et al., 2011). Verlässliche Aussagen zur Prävalenz in Deutschland sind schwer zu treffen, da ein strukturiertes Screening-Programm bislang nicht etabliert ist. Obwohl seit 2018 ein einmaliges Screening für alle Männer über 65 von den Krankenkassen bezahlt wird, wird dieses aufgrund von mangelnder Aufklärung noch nicht ausreichend in Anspruch genommen (Zylka-Menhorn, 2018).

Bei den klinischen Daten fiel in Bezug auf die Komorbiditäten eine Zunahme des Rauchens und ein Rückgang von COPD auf, während die anderen Vorerkrankungen keine zeitlichen Trends zeigten. Weitere Eigenschaften der Kohorte wie Geschlecht, Alter und BMI verhielten sich ebenfalls gleichbleibend. Die Zahlen bezüglich des Rauchens in dieser Studienkohorte stehen im Kontrast zu der in Deutschland beobachteten Abnahme des Rauchens zwischen 1991 und 2015 (Zeiber et al., 2018). Diese gesellschaftliche Veränderung konnte auch in anderen europäischen Ländern beobachtet werden (Svensjö et al., 2011). Es gilt dabei zu beachten, dass die hier untersuchte Kohorte lediglich das Patientengut an einem einzelnen Zentrum in Deutschland widerspiegelt und keine Aussagen zu epidemiologischen Veränderungen der Vorerkrankungen oder Risikofaktoren zulässt.

#### 4.1.2 Verhalten der AAA-Morphologie und mögliche Konsequenzen

Die EVAR hat den offenen Aortenersatz in vielen Bereichen weitgehend abgelöst, dennoch bleibt er eine unverzichtbare Alternative. Die offene Operation an intakten AAA wird

heutzutage vorwiegend bei Patienten durchgeführt, bei denen eine EVAR aufgrund von morphologischen Gegebenheiten als zu kompliziert eingestuft wird oder wenn es der ausdrückliche Wunsch der Patienten ist. Die wichtigsten anatomischen Indikationen für einen offenen Ersatz sind eine komplizierte Halsanatomie durch eine kurze Halslänge oder starke Angulation sowie aorto-iliakale Okklusionen (Katsargyris et al., 2021, Wieker et al., 2016). In dieser Arbeit wurden deshalb anatomische Parameter an einer Kohorte von 293 OAR-Patienten zwischen den Jahren 2005 und 2019 untersucht. Die erwarteten Veränderungen der Morphologie konnten dabei nicht beobachtet werden, alle Messwerte zeigten einen gleichbleibenden Trend. Weder in Bezug auf die Halseigenschaften noch auf die Iliakaleigenschaften konnten signifikante Trends während der Studiendauer gemessen werden. Die Studienlage zum Einfluss der Morphologie auf die Ergebnisse des OAR ist schlecht im Gegensatz zu endovaskulären Prozeduren, wo ein Einfluss von schwierigen Anatomien - besonders des Aneurysmahalses - auf das Outcome demonstriert werden konnte (Antoniou et al., 2013, Gargiulo et al., 2017, Pitoulis et al., 2017, Stather et al., 2013). Eine schwierige Halsmorphologie erhöhte dort die technische Schwierigkeit der EVAR und führte vor allem zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Endoleckagen (Antoniou et al., 2013, Gargiulo et al., 2017, Stather et al., 2013). Kontopodis et al. konnten in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse bei rupturierten AAA zeigen, dass Patienten mit günstiger Morphologie beim OAR keinen Überlebensvorteil gegenüber ungünstigen anatomischen Verhältnissen hatten. Die EVAR-Patienten mit unvorteilhafter Morphologie hingegen wiesen eine höhere Mortalität auf. Bei der Einteilung der anatomischen Schwierigkeit wurden in den einzelnen Studien Parameter des Aneurysmahalses sowie die Iliakaleigenschaften berücksichtigt. Es wird folglich diskutiert, ob eine adverse Morphologie bei offenen Operationen von geringerer Bedeutung ist als bei der EVAR (Kontopodis et al., 2020). Im Rahmen dieser Dissertation konnte allerdings eine negative Korrelation zwischen OP-Dauer und Halslänge beobachtet werden. Das bedeutet, dass die Länge des Halses auch beim OAR die technische Schwierigkeit der Operation wie bei der EVAR erhöhen könnte, der ebenfalls gemessene positive Zusammenhang zwischen OP-Dauer und Vorliegen eines juxtarenalen AAA lässt sich gut damit vereinbaren. Auch das Vorliegen eines zusätzlichen Iliakalaneurysmas zeigte eine positive Assoziation mit der OP-Dauer, in der univariaten Regressionsanalyse bestätigten sich diese drei Zusammenhänge. Eine randomisierte kontrollierte Studie aus Großbritannien konnte zudem eine inverse Assoziation zwischen Halslänge und Mortalität beim offenen Aortenersatz von rupturierten AAA demonstrieren (IMPROVE Trial Investigators, 2015). Bezüglich der Outcome-Daten wurde im Rahmen dieser Dissertation nur die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer der Patienten untersucht. Ein relevanter Zusammenhang zeigte sich lediglich mit dem Patientenalter in der Korrelations- und Regressionsanalyse, jedoch für keinen der morphologischen Messwerte. In einer

weiterführenden Publikation unserer Forschungsgruppe wurden weitere Outcome-Parameter betrachtet, dabei konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen OP-Dauer und Krankenhaus-Aufenthaltsdauer demonstriert werden (Trenner et al., 2017). Da in unserer Kohorte ein Zusammenhang zwischen morphologischen Details und der OP-Dauer bestand, könnte die Morphologie somit auch einen indirekten Einfluss auf das Outcome der Patienten haben.

Letztendlich stellt sich die Frage, worauf der Anstieg der postoperativen Komplikationen beim OAR in Deutschland basiert, der zwischen 1999 und 2010 anhand von Qualitätssicherungsdaten der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG) verzeichnet wurde (Trenner et al., 2017). Eine Veränderung hin zu einer komplexeren Morphologie beim OAR wäre als Ursache der Beobachtungen denkbar, konnte in den untersuchten 15 Jahren hier allerdings nicht gezeigt werden. Ein direkter Einfluss der morphologischen Parameter auf das Outcome konnte an der untersuchten Kohorte nicht gemessen werden, indirekt könnte jedoch ein Zusammenhang über erschwerte Operationsbedingungen bestehen.

#### 4.1.3 Auswirkungen auf die Ausbildung von Gefäßchirurgen

Im Zusammenhang mit den beobachteten sinkenden Fallzahlen der offenen Aortenreparaturen kam in den letzten Jahren die Frage auf, inwiefern sich diese Veränderungen auf die Ausbildung der Gefäßchirurgen auswirkt. Die fallende Tendenz der Operationszahlen macht eine Ausbildung der Nachwuchschirurgen im Bereich der offenen Aorteneingriffe zunehmend schwieriger. Aus vorherigen Studien ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen den Fallzahlen einer Klinik und dem Outcome der Patienten besteht (Kontopodis et al., 2021, Sawang et al., 2020, Trenner et al., 2020). Diese Beobachtungen haben die Diskussion einer Zentralisierung bei der Patientenversorgung ins Leben gerufen, d. h. die Zentren müssen eine Mindestanzahl an Operationen pro Jahr aufweisen (Trenner et al., 2020, Zettervall et al., 2017). Obwohl ein Vorteil dieser Versorgungsstruktur bereits in einigen Ländern proklamiert wird und in den Leitlinien der ESVS und SVS schon empfohlen wird, stellt sich die Umsetzung als schwierig heraus, beispielsweise bei der Festlegung von Mindestfallzahlen aufgrund von regionalen Unterschieden (Budtz-Lilly et al., 2018, Chaikof et al., 2018, Gray et al., 2020, Tripodi et al., 2020, Wanhainen et al., 2019). Darüber hinaus konnten einige Studien einen Effekt der Fallzahlen des Chirurgen (*surgeon caseload*) auf das Outcome beobachten (Scali et al., 2021, Young et al., 2007, Zettervall et al., 2017). Im Rahmen unserer Publikation „Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years“ konnte in der multivariaten Analyse ein signifikanter Effekt der Fallzahlen eines Chirurgen auf die OP-Dauer gemessen werden. Diese wies wiederum die zuvor beschriebene

signifikante Korrelation mit der KH-Aufenthaltsdauer auf, sodass ein indirekter Zusammenhang zwischen der *surgeon caseload* und dem Outcome besteht. Es stellt sich die Frage, welche Konsequenzen aus dieser Information gezogen werden sollten. Die Festlegung einer *minimum surgeon caseload* erscheint unter den derzeitigen Bedingungen mit einem starken Rückgang der offenen Aortenreparationen unrealistisch, zudem muss - selbst in einem zentralisierten System - auf eine ausreichende Anzahl von OAR-ausgebildeten Gefäßchirurgen zur Sicherung der lückenlosen Versorgung geachtet werden. Trotz starkem Wandel der Behandlungsstrategien in Richtung der EVAR wird die offene Aorten Chirurgie weiter ein essenzieller Bestandteil in der Versorgung der AAA bleiben. Es müssen somit alternative Wege geschaffen werden, um eine suffiziente Ausbildung der Chirurgen zu gewährleisten, beispielsweise eine Anpassung der Ausbildungsstruktur durch zentrale Organisation auf europäischer Ebene, etablierte Stipendiatsprogramme zwischen Maximalversorgungszentren und regionalen Kliniken oder ein verstärktes Simulatortraining (Davidovic et al., 2021, Jenkins et al., 2019, Trenner et al., 2022, Sundaram et al., 2023). Auch wenn Letzteres sich beim OAR komplexer gestaltet als bei der EVAR, konnte ein Simulatortraining für offene Aorten Chirurgie in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit validiert werden (Nayahangan et al., 2020).

#### 4.1.4 Limitationen des ersten Teilprojekts

Die Arbeit weist zwangsläufig einige Limitationen auf. Da es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie handelt, ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Aufgrund der hohen Patientenzahl gibt die Arbeit jedoch einen guten Überblick über die Situation an deutschen Zentren. Weitere multizentrische Studien mit Erweiterung in den europäischen oder internationalen Raum könnten Rückschlüsse auf die Gesamtsituation in Bezug auf zeitliche Trends zulassen. Durch das retrospektive Studiendesign war keine einheitliche Datenerhebung möglich. Somit lagen einige Informationen, speziell bei den klinischen Daten, nicht für alle Patienten vollständig vor. Die morphologischen Messungen wurden von einem einzelnen Untersucher durchgeführt, diese wurden jedoch durch einen erfahrenen Gefäßchirurgen überwacht. Bei komplizierten Fällen erfolgte eine gemeinsame Problemlösung. Die Software konnte bereits in vorherigen Arbeiten validiert werden und weist eine gute Intra- und Interrater-Variabilität auf (Kaladji et al., 2012, Kaladji et al., 2010). Einige wichtige morphologische Merkmale wie die Kalzifizierung oder die Thrombuslast ließen sich mit dem verwendeten Programm nicht zuverlässig erheben und konnten somit in der Studie nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt bietet die Software *Endosize* aber eine schnelle und unkomplizierte Möglichkeit der morphologischen Vermessung von abdominellen Aortenaneurysmen, die verlässlich im klinischen Alltag und zur Erhebung von wissenschaftlichen Daten eingesetzt werden kann.

## 4.2 Teil 2: Neue Methode zur lokalen Messung biomechanischer Parameter

Die im zweiten Teil der Arbeit implementierte Methode erlaubt einen exakten Vergleich von histologischen und biomechanischen Informationen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen zunächst einen besseren Überblick über die Zusammenhänge von Biologie und Biomechanik und könnten womöglich in zukünftige biomechanische FE-Modelle integriert werden und somit zu einer erhöhten Genauigkeit beitragen (Gasser, 2016). In einer Arbeit von Erhart et al. konnten anhand von 15 histologischen Proben signifikante Unterschiede zwischen Bereichen mit hohem bzw. niedrigem PWRI demonstriert werden. Abweichungen zeigten sich in Bezug auf die Menge der glatten Gefäßmuskelzellen, elastischen Fasern und Plaques sowie den Fortschritt der Fibrose. Der Grad der Inflammation und die Anzahl der Vasa vasorum in der Tunica adventitia unterschied sich nicht signifikant zwischen den Regionen (Erhart et al., 2014). Als Teil dieser Dissertation konnte bei 225 Patienten eine erfolgreiche biomechanische Analyse durchgeführt werden, denen vorher im Rahmen der *HistAAA*-Studie intraoperativ eine Gewebeprobe der abdominalen Aorta entnommen und histologisch untersucht wurde. Genannte Untersuchungen an einer Kohorte dieser Größe sind erstmalig und eröffnen neue Möglichkeiten bei der Integration biologischer und biomechanischer Daten. Zudem wiesen 28 Patienten unserer Studienkohorte ein rupturiertes AAA auf.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode erlaubt die unkomplizierte und reproduzierbare, näherungsweise Erhebung von biomechanischen Messwerten im Bereich der Probe. Einer histologischen Gewebeprobe kann folglich ein Zahlenwert des entsprechenden biomechanischen Messwerts zugeordnet werden, während zuvor die Bereiche mit hohem bzw. niedrigem RRI lediglich anhand der Farbskala differenziert werden konnten, ohne einen numerischen Wert bestimmen zu können (Erhart et al., 2014).

### 4.3 Teil 3: Veränderung von Morphologie und Biomechanik im AAA-Wachstum

#### 4.3.1 Wachstumsveränderungen und deren Bedeutung für die Klinik

Im Rahmen dieser Arbeit konnten dank der Untersuchung konsekutiver CT-Aufnahmen einer kleinen Patientenkohorte die morphologischen und biomechanischen Veränderungen während der Wachstumsperiode des AAAs gemessen werden. Neben der gegebenen Zunahme des max. Durchmessers - da alle Patienten im Verlauf einen offenen Aortenersatz erhielten - zeigte sich ein signifikantes Wachstum des Lumen-Durchmessers, des Beta-Winkels und des *Iliac tortuosity index* sowie des Lumen- und Gesamt-Volumens des AAAs.

In Bezug auf die Halsanatomie konnte hier erstmals ein signifikanter Anstieg des Beta-Winkels (+10 %) beobachtet werden, während in zwei vorhergehenden Arbeiten von einer leichten Zunahme berichtet wird, die allerdings keine Signifikanz erreichte (Martufi et al., 2013, Panthofer et al., 2021).

Die Halslänge und der Halsdurchmesser unserer Kohorte zeigte entsprechend den beiden Studien keine signifikante Veränderung während des Beobachtungszeitraums. In einer älteren Arbeit von Yau et al. konnte dagegen eine signifikante Verkleinerung der Halslänge und des Halsdurchmessers gemessen werden, außerdem eine Verringerung des Alpha-Winkels (Yau et al., 2007). Dieser Winkel blieb in unserer Arbeit ohne signifikante Veränderung. Es stellt sich die Frage, ob bestimmte, evtl. leicht zu erhebende Wachstumsmechanismen Hinweise auf morphologische oder biomechanische Veränderungen geben können und ob sich dadurch Konsequenzen für die Diagnostik oder Therapie ergeben. Die Ergebnisse von Arko et al. schlagen vor, dass ein Zusammenhang zwischen der Größenzunahme des Aneurysmas und der Veränderung der Halsanatomie besteht. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Halswinkel  $> 45^\circ$  stieg dabei signifikant mit der Größe des AAAs an, während die Halslänge sich verringerte (Arko et al., 2003). Ähnliche Zusammenhänge konnten in einer Arbeit von Bayle et al. für die Zunahme des *Iliac tortuosity index* beobachtet werden, auch dort bestand ein Zusammenhang mit dem AAA-Wachstum (Bayle et al., 1997). Dieser zeigte auch in unserer Kohorte eine signifikante Vergrößerung, die prozentuale Zunahme war allerdings gering (+ 1,3 %). Die weiteren iliakalen Parameter (Länge der AIC, Kalzifikation) sowie der *Aortic tortuosity index* verhielten sich in unserer Kohorte weitgehend konstant, lediglich die Länge der Aa. iliaca communes zeigte eine Abnahme, wenn auch nicht signifikant (- 4 % bzw. - 3 %). Von den bislang vorgestellten Arbeiten ausgehend, könnte eine rapide Größenzunahme des AAAs folglich Hinweise auf eine damit einhergehende Veränderung der Morphologie geben und gegebenenfalls Anlass für die Durchführung einer erweiterten morphologischen Analyse sein, bevor eine therapeutische Entscheidung gefällt wird. Morphologische Änderungen sollten idealerweise in der Therapiewahl berücksichtigt werden. Bestimmte anatomische Voraussetzungen gelten als entscheidender Faktor zum Erreichen

bestmöglicher Ergebnisse bei der EVAR, unter anderem auch die Eigenschaften des Aneurysmahalses und der *Iliac tortuosity index* (Bryce et al., 2015, Luther et al., 2021). Mehrere Autoren konnten berichten, dass eine starke Halsabwinkelung beim AAA mit einer höheren Rate an Typ-1-Endoleckage bei EVAR-Behandlungen assoziiert war und in der Folge zu mehr Re-Interventionen führte (AbuRahma et al., 2016, Hobo et al., 2007, Oliveira et al., 2018). Ein erhöhter *Iliac tortuosity index* ruft das Problem eines erschwerten Zugangsweges hervor. Dieser kann zwar durch spezielle Drähte, sogenannte „stiff wires“, überwunden werden, dennoch stellt ein erhöhter *Iliac tortuosity index* einen Risikofaktor für Komplikationen nach einer EVAR dar (Fenelli et al., 2022, Spencer and Aziz, 2019). In den letzten 15 Jahren hat sich zwar kein signifikanter Trend hin zu einer komplizierteren Morphologie der offen operierten AAA gezeigt, dennoch könnten die hier beobachteten morphologischen Veränderungen bei einigen Patienten die Entscheidung für einen offenen Aortenersatz statt einer EVAR beeinflusst haben (Trenner et al., 2022).

Seit geraumer Zeit wird in der Gefäßchirurgie diskutiert, ob der max. Durchmesser der optimale Parameter für die Dokumentation des AAA-Wachstums ist. Der Einsatz luminaler oder volumetrischer Parameter wurde bereits in anderen Arbeiten diskutiert (Lindquist Liljeqvist et al., 2016, Siika et al., 2018, Wanhainen et al., 2016). Besonders die Verwendung von 3D-Messwerten wird als überlegen im Vergleich zum Durchmesser diskutiert. Das Gesamtvolumen des AAAs und  $D_{max}$  zeigen nicht immer eine starke Korrelation, d. h. ein AAA-Wachstum kann ohne gleichzeitige Durchmesser-Zunahme stattfinden (Lindquist Liljeqvist et al., 2016, Olson et al., 2022, Parr et al., 2011a). Darüber hinaus wird von einer höheren Sensitivität und verbesserten Genauigkeit zur Wachstumsdokumentation berichtet (Kauffmann et al., 2012, Parr et al., 2011a). Eine weitere Limitierung des  $D_{max}$  sind fehlende Standards bei der Messmethode, die sogar Auswirkungen auf die Prävalenzraten hat (Gürtelschmid et al., 2014, Wanhainen et al., 2016). In unserer Kohorte ließ sich ebenfalls ein signifikantes Wachstum der Messwerte Lumen-Durchmesser (+ 13 %), Lumen-Volumen (+ 18 %) und Gesamt-Volumen (+ 17 %) messen, wobei diese alle ein stärkeres prozentuales Wachstum zeigten als der max. Durchmesser (+ 11 %). Lindquist et al. konnten an ihrer Kohorte von 41 Patienten ebenfalls eine deutlich höhere Volumen-Wachstumsrate im Vergleich zur Durchmesser-Wachstumsrate demonstrieren. Überdies konnte anhand des Ausgangs-Volumens eine signifikante Vorhersage für das Volumenwachstum getroffen werden, was wiederum für den maximalen Durchmesser nicht zutraf (Lindquist Liljeqvist et al., 2016). Verschiedene Studien stützen folglich die These einer erhöhten Aussagekraft der 3D-Parameter. Eine vollständige Ablöse des  $D_{max}$  als Standard-Messwert ist aufgrund der großen Evidenz schwierig, stattdessen wäre die zusätzliche Erhebung des Volumens ein guter Weg, die Vorteile beider Werte auszunutzen.

Der intraluminale Thrombus scheint eine wichtige Rolle in Bezug auf das Wachstumsverhalten des AAAs zu spielen, die genauen Mechanismen dabei werden jedoch kontrovers diskutiert. Eine signifikante Zunahme der ILT-Dicke (+ 35 %) sowie des ILT-Volumens (+ 43 %) konnte in unserer Studienkohorte verzeichnet werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen einer signifikanten Vergrößerung der ILT-Fläche von Stenbaek et al., während in den Arbeiten von Erhart et al. und Domonkos et al. ein nicht signifikantes Wachstum des ILT-Volumens bzw. der ILT-Dicke beschrieben wird (Domonkos et al., 2019, Erhart et al., 2016, Stenbaek et al., 2000). Mehrere Autoren konnten überdies von einer positiven Korrelation zwischen ILT-Größe und Expansionsrate des AAAs berichten (Parr et al., 2011b, Speelman et al., 2010b, Wolf et al., 1994). In einer neueren Arbeit hingegen wurde eine inverse Korrelation zwischen der relativen Thrombusgröße und der Aneurysma-Wachstumsrate quantifiziert (Domonkos et al., 2019). Martufi et al. konnten diese Beobachtungen in ihrer Arbeit weiter differenzieren, indem sie eine Reduktion des AAA-Wachstums bei einer dünnen ILT-Schicht zeigen konnten, während die dicke ILT-Schicht zu einer Wachstumszunahme führte. Als Erklärung dieser Unterschiede wird diskutiert, dass bei der dünnen Thrombusschicht die Abschwächung des PWS überwiegt und zu einem verlangsamten Wachstum führt, während die dicke Schicht hypoxische Wandverhältnisse fördert und somit ein Wachstum beschleunigt (Martufi et al., 2016). Auch die genaue Lokalisation des Thrombus (anterior vs. posterior) oder die Verteilung (exzentrisch vs. konzentrisch) scheinen eine Rolle zu spielen und könnten womöglich die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur erklären (Metaxa et al., 2015, Vega de Céniga et al., 2008).

Betrachtet man zuletzt die beiden biomechanischen Parameter PWS und PWRI, zeigte sich bei beiden ein Anstieg während der Studiendauer (+ 12 % bzw. + 16 %). Konsekutive Messungen der biomechanischen Parameter sind rar, speziell für den PWRI liegen kaum Ergebnisse vor, da dieser Messwert im Vergleich zum PWS erst später etabliert wurde.

Bezüglich des PWS konnten Erhart et al. und Li et al. in ihren Arbeiten keinen signifikanten Anstieg zwischen den Messzeitpunkten bestimmen (Erhart et al., 2016, Li et al., 2010). Letztere Gruppe konnte jedoch bei einer Subgruppenanalyse eine signifikante PWS-Zunahme bei den schnell wachsenden AAA beobachten, im Gegensatz zu den langsam wachsenden Aneurysmen. Zusätzlich war der initial gemessene PWS in der schnellen Gruppe signifikant größer als in der langsamen Subgruppe (Li et al., 2010). Weitere Arbeiten lassen auf einen relevanten Zusammenhang zwischen Wandspannung und Aneurysmawachstum schließen, während bei Martufi et al. zusätzlich der Einfluss des ILT hervorgehoben wird (Martufi et al., 2016, Speelman et al., 2010a). Eine Assoziation zwischen Wandspannung und Wachstum bestand dort nur in Aneurysmabereichen, die nicht von einer Schicht Thrombus bedeckt waren (Martufi et al., 2016). Das bestätigt wiederum die Wichtigkeit einer Berücksichtigung des ILT bei der biomechanischen Analyse, wie in einer früheren Arbeit bereits gezeigt wurde (Gasser



et al., 2010). Lediglich bei Erhart et al. imponiert der PWRI analog zu unseren Beobachtungen mit einer signifikanten Vergrößerung zwischen zwei Messzeitpunkten (Erhart et al., 2016). In einer Arbeit von Stevens et al. wurden erstmalig bei vier Patienten jeweils 5 - 7 CTAs analysiert. Hier zeigte sich, dass sowohl PWRI als auch  $D_{max}$  kein konstantes Wachstum zwischen den Messzeitpunkten aufwiesen, sondern sich variabel verhielten (Stevens et al., 2017).

#### 4.3.2 Zusammenhänge von morphologischen und biomechanischen Änderungen

Mit dem max. Durchmesser als standardisiert verwendetem Indikator für das Rupturrisiko werden Zusammenhänge zwischen der Morphologie und der Biomechanik des AAAs stillschweigend vorausgesetzt oder aber völlig ignoriert - je nach Lesart. Verschiedene Arbeiten konnten bis dato bestätigen, dass jedoch auch andere morphologische Messwerte eine signifikante Assoziation mit dem PWS und PWRI aufweisen (Haller et al., 2018, Lindquist Liljeqvist et al., 2016, Wu et al., 2019). Die Zusammenhänge zwischen Morphologie und Biomechanik wurden in vorherigen Studien meist zu einem Messzeitpunkt untersucht, während in dieser Arbeit Korrelationen zwischen den dynamischen Wachstumsveränderungen betrachtet wurden.

Für den Anstieg des PWS zeigte sich in unserer Kohorte eine positive Korrelation mit dem Patientenalter, der Veränderung bestimmter Halseigenschaften (Halswinkel und -länge), des Lumen-Durchmessers und der AAA-Volumina, für den PWRI konnte eine Korrelation mit dem Lumen-Durchmesser sowie den Volumina beobachtet werden. Ein schwach signifikanter Zusammenhang mit dem Wachstum des AAA-Durchmessers konnte lediglich für den PWRI-Anstieg bestimmt werden. Während die Assoziation mit dem Patientenalter womöglich die biologischen Veränderungen der Aortenwand während des Alterungsprozesses widerspiegelt, konnte ein Zusammenhang zwischen PWS und Halseigenschaften schon in früheren Arbeiten demonstriert werden (Adeva-Andany et al., 2021, Urrutia et al., 2018, Wu et al., 2019). Bei Urrutia et al. zeigte sich eine Korrelation des PWS mit dem Verhältnis von  $D_{max}$  zum proximalen Halswinkel, bei Wu et al. bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem Halsdurchmesser (Urrutia et al., 2018, Wu et al., 2019). Eine Korrelation der Wandspannung mit den Halswinkeln konnte auch in unserer Kohorte gemessen werden, jedoch nicht für den Halsdurchmesser. Die Veränderung der Halslänge zeigte in dieser Arbeit eine signifikante, positive Assoziation zum PWS-Anstieg, hatte aber keinen Einfluss auf den PWRI. Interessanterweise wurde in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Koncar et al. vorgeschlagen, dass ein langer Aneurysmahals ein geringeres biomechanisches Risikoprofil mitbringen könnte. In deren Fall-Kontroll-Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der relativen Differenz von max. Durchmesser und Rupturrisiko-Äquivalenz-Durchmesser (RRED) zwischen den Patienten mit großer (> 15 mm) bzw. kleiner Halslänge

(Koncar et al., 2017). Die große Heterogenität der Ergebnisse in den verschiedenen Studien lässt keine definitiven Schlussfolgerungen zu, macht aber einen Einfluss der Halsanatomie auf die Biomechanik im AAA wahrscheinlich.

Der Einsatz von dreidimensionalen Parametern wie dem Lumen-Volumen und dem Gesamtvolumen des AAAs zur Überwachung wird seit Jahren immer wieder als alternativer Observationsparameter diskutiert (Wanhainen et al., 2016). Einerseits könnten diese Messwerte - wie oben beschrieben - dem maximalen Durchmesser bei der Dokumentation des Aneurysmawachstums überlegen sein, andererseits konnten verschiedene Arbeiten einen stärkeren Zusammenhang zwischen deren Wachstum und einer Zunahme von PWS und PWRI im Vergleich zum Durchmesserwachstum zeigen (Lindquist Liljeqvist et al., 2016, Wu et al., 2019). Kontopodis et al. konnten in ihrer Studie außerdem eine signifikante Assoziation zwischen der Wachstumsrate der 3D-Parameter Gesamtvolumen und ILT-Volumen und der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention zeigen, während dies für das Wachstum der 2D-Messwerte wie den maximalen Durchmesser nicht zutraf (Kontopodis et al., 2014). In dieser Arbeit korrelierte ebenfalls die Volumenzunahme deutlich stärker mit einem Anstieg von PWS und PWRI im Vergleich zum Durchmesserwachstum, die stärkste Korrelation bestand dabei jeweils mit dem Gesamtvolumen (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,68,  $p = 0,01$  bzw. 0,60,  $p = 0,0003$ ). Im Gegensatz zu der schwachen Korrelation zwischen dem Wachstum von  $D_{max}$  und PWRI (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,39,  $p = 0,03$ ), bestand mit dem PWS-Anstieg kein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient 0,25,  $p = 0,17$ ). Der Lumen-Durchmesser hingegen korrelierte positiv mit der Änderung von PWS und PWRI auf Signifikanzniveau (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,61,  $p = 0,0002$  bzw. 0,47,  $p = 0,006$ ) und hatte damit eine bessere Aussagekraft in Bezug auf die biomechanischen Änderungen. Signifikante Unterschiede bezüglich des Lumen-Durchmessers bzw. der Lumen-Querschnittsfläche zwischen rupturierten und nicht-rupturierten bzw. symptomatischen und asymptomatischen AAA wurden zudem von Siika et al. und Lindquist Liljeqvist et al. in ihren Arbeiten beschrieben (Lindquist Liljeqvist et al., 2021, Siika et al., 2018).

Der Einfluss des ILT auf das biomechanische Risikoprofil des AAAs gilt als allgemein anerkannt, die genauen Mechanismen sind hingegen nur ansatzweise verstanden. Eine Reduktion der Wandspannung durch den ILT wird angenommen und konnte in vielen Arbeiten gemessen werden (Li et al., 2008, Mower et al., 1997, Thubrikar et al., 2003). Eine Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie dem Alter des Thrombus wird dabei jedoch vermutet, entsprechende Unterschiede konnten bei mechanischen Testungen und histologischen Untersuchungen festgestellt werden (Boyd, 2021, Tong et al., 2014). Die Zusammenhänge zwischen PWRI und ILT sind dagegen schlechter erforscht. In den Arbeiten von Siika et al. und Stevens et al. konnte eine positive Korrelation beobachtet werden (Siika et al., 2018, Stevens et al., 2017). Passend dazu konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass der

Thrombus in der Gruppe der rupturierten AAA signifikant größer war, verglichen mit den nicht-rupturierten Aneurysmen (Erhart et al., 2015, Gasser et al., 2014, Haller et al., 2018). Stenbaek et al. konnten zudem notieren, dass auch ein starkes ILT-Wachstum mit einer höheren Rupturwahrscheinlichkeit in der untersuchten Kohorte einherging (Stenbaek et al., 2000). Das Thrombuswachstum in dieser Arbeit hingegen zeigte weder einen signifikanten Zusammenhang mit dem Anstieg des PWS noch mit der Zunahme des PWRI. Pathophysiologisch führt der ILT einerseits zu einer Spannungsreduktion im darunter liegenden Wandabschnitt, andererseits erfolgt eine Wandschwächung durch das Hervorrufen von hypoxischen Verhältnissen und den daraus resultierenden biologischen Umbauprozessen (Vorp et al., 2001). Welcher dieser Mechanismen letztendlich dominiert, scheint von weiteren Faktoren abzuhängen und könnte die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Arbeiten erklären (Gasser et al., 2022). Eine Überlegenheit der Wandschwächung im Vergleich zur Spannungsreduktion könnte allerdings den Zusammenhang zwischen Thrombus und erhöhtem Rupturrisiko erklären, der in einigen Arbeiten beobachtet wurde. Im Kapitel 4.3.1 wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen ILT-Größe und Expansionsrate des AAAs diskutiert, der in diversen Studien beschrieben wurde. Eine schnelle Wachstumsrate gilt als Indikator für ein erhöhtes Rupturrisiko, eine frühzeitige Operation sollte in Erwägung gezogen werden (Chaikof et al., 2018, Wanhainen et al., 2019). Obwohl dieser Zusammenhang inzwischen als umstritten angesehen wird, könnte er einer der Gründe für die Korrelation von ILT und PWRI sein (Sharp and Collin, 2003, Wanhainen et al., 2019).

#### 4.3.3 Verschiebung von Maximalpunkten und assoziierte Zusammenhänge

Eine Bestimmung der Positionsänderung von morphologischen und biomechanischen Maximalpunkten während des AAA-Wachstums war bislang nicht möglich und wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmalig durchgeführt. Es wurde eine neue Methode vorgestellt, die die Quantifizierung dieser Positionsänderung ermöglicht und somit einen neuen Ansatz zum Verständnis der Wachstumsmechanismen verfolgt. Eine relevante Verschiebung wurde dabei für alle drei Punkte beobachtet und spiegelt die Dynamik des biomechanischen Risikoprofils während des Aneurysmawachstums wider. Die Positionsänderung scheint dabei unabhängig von den morphologischen Wachstumsveränderungen zu sein, in der Korrelationsanalyse konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit den Positionsänderungen ermittelt werden. Die relevanteste, aber nicht signifikante Korrelation mit der Verschiebung von  $ILT_{max}$  bzw. PWS zeigte sich mit der Zunahme des *Aortic tortuosity index* (Korrelationskoeffizient 0,34,  $p = 0,058$  bzw. 0,32,  $p = 0,075$ ), d. h. eine starke Erhöhung des Index könnte Hinweise auf veränderte biomechanische Verhältnisse geben. Die stärkste Korrelation mit der Positionsänderung des PWRR bestand für das Wachstum der ILT-Dicke, was wiederum den Einfluss des Thrombus auf die Biomechanik des AAAs widerspiegelt. Die größte Verschiebung

wurde für den Punkt der maximalen ILT-Dicke gemessen (Median 14,4 mm, IQR 7,3 - 37,2 mm), während PWS bzw. PWRR kleinere Distanzen zeigten (Median 11,5 mm, IQR 5,9 - 31,9 mm bzw. Median 8,4 mm, IQR 3,8 - 17,3 mm). In der zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalyse fiel zudem eine signifikant höhere PWRI-Zunahme in der Gruppe der größeren ILT<sub>max</sub>-Verschiebung auf (0,095 vs. 0,03,  $p = 0,046$ ), d. h. eine größere Distanz dieses Punktes könnte mit einer Zunahme des Rupturrisikos einhergehen. Eine Erklärung dafür könnte in den vom Thrombus verursachten Pathomechanismen im AAA zu finden sein, die in früheren Arbeiten gemessen wurden (Li et al., 2008, Vorp et al., 2001). Angenommen, die hypoxische Wandschwächung durch den ILT überwiegt die Spannungsreduktion und verursacht somit den Anstieg des PWRI, könnte eine größere Verschiebung des Punktes folglich die Ausbreitung dieses Mechanismus über weite Abschnitte der Aneurysmawand bedeuten und infolgedessen insgesamt die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur erhöhen. Auch die biochemische Aktivität des ILT könnte zum gesteigerten Rupturrisiko beitragen (Gasser et al., 2022, Sakalihan et al., 2018).

PWRR und PWS zeigten eine kleinere, aber dennoch relevante Verschiebung zwischen den Messungen. Diese Beobachtung ist vereinbar mit den von Erhart et al. präsentierten Ergebnissen. Hier wurde versucht, mithilfe einer biomechanischen Analyse die spätere Rupturlokalisierung von 13 Patienten vorherzusagen. In mehreren Fällen konnte die Rupturstelle anhand des PWRI vorausgesagt werden, bei etwa der Hälfte der Patienten schlug die Prädiktion jedoch fehl, was ebenfalls auf eine Positionsänderung des PWRR zwischen den beiden CTs zurückzuführen sein könnte (Erhart et al., 2016). In unserer Subgruppenanalyse der PWRR-Transformation konnte ein signifikant stärkeres Wachstum des max. Durchmessers in der Gruppe der großen PWRR-Verschiebung gemessen werden (3,0 mm vs. 7,1 mm,  $p = 0,036$ ), wohingegen weitere Wachstumsparameter wie das Gesamt-Volumen oder das Lumen-Volumen keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen zeigten. Auch bei der Korrelationsanalyse konnte ein schwacher, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der PWRR-Distanz und dem Durchmesserwachstum verzeichnet werden (Korrelationskoeffizient 0,20,  $p = 0,26$ ). Eine starke Zunahme des max. Durchmessers könnte folglich mit einer größeren PWRR-Verschiebung assoziiert sein.

Die AAA-Ruptur stellt ein lokales Ereignis der Aortenwand dar (Gasser, 2016). Eine große Verschiebung von PWRR und PWS bedeutet, dass die Hauptlast des biomechanischen Risikos in einem ständig neuen Wandsegment des Aneurysmas lokalisiert ist. Im Zuge dessen finden Remodeling-Prozesse im jeweiligen Wandabschnitt statt, eine unterschiedliche Morphologie in Bereichen eines hohen bzw. niedrigen PWRI konnte in einer histologischen Studie demonstriert werden (Erhart et al., 2014). Neue Bildgebungsmöglichkeiten mit radioaktiven oder molekularen MRT-Messungen werden aktuell unter präklinischen Bedingungen erprobt und könnten histologische Daten mit in-vivo-Bildgebung kombinieren,

sodass ein Remodeling der Wand während des AAA-Wachstums gegebenenfalls in zukünftige biomechanische Analysen integriert werden könnte und somit die Genauigkeit optimiert werden könnte (Gandhi et al., 2021, Kaufmann et al., 2022, Washington et al., 2011, Zschäpitz et al., 2022).

#### 4.3.4 Limitationen der sequentiellen Studie

Eine wichtige Limitation dieses Teilprojekts stellt die geringe Patientenzahl von 32 Personen dar. Konsekutive CT-Aufnahmen einzelner Patienten sind rar, die CT-Bildgebung wird aufgrund der Strahlenbelastung normalerweise auf ein Minimum beschränkt. Die strengen Einschlusskriterien in Bezug auf die CT-Qualität schränkte die Teilnehmerzahl weiter ein. Im Zuge dessen wies die untersuchte Studienkohorte eine Heterogenität auf, was zu möglichen Fehlern bei der statistischen Analyse geführt haben könnte. Eine Messung der untersuchten Parameter zu mehr als zwei Zeitpunkten wäre ideal und könnte das Verständnis der Wachstumsvorgänge weiter spezifizieren sowie die vorgestellte Methode validieren. Eine größere Variabilität der Messwerte - speziell beim  $D_{max}$  und PWRI - konnte beispielsweise in der Arbeit von Stevens et al. anhand von 5 - 7 konsekutiven CTs bei vier Patienten beobachtet werden (Stevens et al., 2017). Ein multizentrisches Studiendesign könnte die Patientenzahl zukünftiger Studien deutlich erhöhen.

Biomechanische Modelle basierend auf einer FE-Analyse genießen inzwischen eine hohe Akzeptanz und wurden bereits in vielen Arbeiten erfolgreich angewandt. Nicht alle Parameter lassen sich in-vivo messen, deshalb erfordert die Anwendung dieses Modells die Annahme verschiedener Faktoren, u. a. in Bezug auf die Wanddicke oder die Materialeigenschaften der Wand und des ILT. Diese Annahmen basieren üblicherweise auf in-vitro-Testungen, unterscheiden sich aber auch zwischen den einzelnen Softwares (Khosla et al., 2014). Besonders die Bestimmung der Wandstärke gilt aufgrund unzureichender Daten noch als limitiert. Zudem ist eine realistische Berücksichtigung der Kalzifikation bei aktuellen biomechanischen Analysen nicht möglich (Gasser et al., 2022). Eine erhöhte Komplexität des biomechanischen Modells bedeutet jedoch nicht zwangsläufig eine verbesserte Aussagekraft. Verfügbare biomechanische Informationen sollten nur integriert werden, wenn dadurch ein klinischer Nutzen demonstriert werden kann. Zudem sollte das Programm anwenderfreundlich genug sein, um eine Akzeptanz im klinischen Alltag zu erlangen (Gasser, 2016). 3D-Parameter und biomechanische Messwerte lassen sich momentan nur auf der Basis von CTA-Bildern erheben. Die repetitive Anfertigung von Bildern bringt eine gefährliche Strahlenbelastung für die Patienten mit sich, neue Methoden könnten aber eine Messung von 3D-Parametern und Wandspannung im Ultraschall ermöglichen (Bredahl et al., 2015, Ghulam et al., 2020, Kok et al., 2015, van Disseldorp et al., 2019).

Bei der Bestimmung des PWRI werden außerdem patientenspezifische Daten wie das familiäre Risiko berücksichtigt, die aufgrund fehlender Informationen in unserer Kohorte vernachlässigt wurden. Ein Effekt durch dessen Fehlen konnte in einer früheren Studie allerdings nicht beobachtet werden (Lindquist Liljeqvist et al., 2016). Hinsichtlich des Blutdrucks wurde in dieser Arbeit mangels vorliegender Daten ein standardisierter Druck von 140/80 mmHG für die FE-Analyse verwendet. Mit dem Einsatz patientenspezifischer Werte konnten teilweise bessere Ergebnisse erzielt werden, andererseits könnte dies zu Über- oder Unterschätzungen bei PWS und PWRR führen (Gasser et al., 2022, Singh et al., 2021). Die biomechanischen Analysen in dieser Arbeit wurden von einem einzelnen Untersucher durchgeführt, es erfolgte jedoch eine ausführliche Einarbeitung sowie eine Überwachung der Messungen durch zwei erfahrene Spezialisten. Die hier verwendete Software (VASCOPS) konnte bereits vielfach erfolgreich eingesetzt werden und weist eine gute Interrater- und Intrarater-Variabilität auf (Gasser et al., 2014, Hyhlik-Dürr et al., 2011, Lindquist Liljeqvist et al., 2016, Siika et al., 2018, Teutelink et al., 2012). Nicht für alle Software-Pakete wurden derartige Untersuchungen durchgeführt. Bevor ein Einsatz dieser Programme im klinischen Alltag realisierbar ist, muss eine Standardisierung und ausreichende Testung der verwendeten Softwares erfolgen (Khosla et al., 2014).

#### 4.4 Die Anwendung semi-automatischer Software-Analysen in der Zukunft

Semi-automatische Softwareanwendungen sind Applikationen, die Prozesse mit nur geringer Benutzerinteraktion durchführen können. In den letzten Jahren finden sie zunehmend Eintritt in den klinischen Alltag. Ihr Einsatz verfolgt einerseits das Ziel, verschiedene Arbeitsprozesse zu beschleunigen und die Arbeitsbelastung der Ärzte zu reduzieren, andererseits soll hierdurch eine erhöhte Präzision verschiedener Aufgaben erreicht werden. Grundsätzlich haben semi-automatische Programme ein breites Anwendungsspektrum, am weitesten fortgeschritten ist deren Entwicklung jedoch in radiologischen Fachbereichen, wo sie zum Beispiel für die Vermessung von Tumorgewebe eingesetzt werden (Zhu et al., 2012). In chirurgischen Fächern sind radiologische Anwendungen essenziell, in der AAA-Behandlung dient die Computertomographie u. a. zur Überwachung des Aneurysmawachstums oder zur Operationsplanung. Im Rahmen dieser Arbeit konnten zwei semi-automatische Programme vorgestellt werden, die eine erweiterte Analyse bzw. Risikostratifizierung der AAA während der Überwachung ermöglichen, *Endosize* wird zudem in vielen Kliniken bereits heute zur Prothesenplanung bei EVAR-Therapie eingesetzt. Weitere Einsatzmöglichkeiten semi-automatischer Systeme in der Zukunft sind die intraoperative Gefäßdarstellung - beispielsweise vor Tumorresektionen - oder die Anastomosenkontrolle in der Bypasschirurgie zur Steigerung der Offenheitsraten (Ilunga-Mbuyamba et al., 2016, Jørgensen et al., 2012). Eine unkomplizierte und zeiteffiziente Anwendung der hier verwendeten Softwares konnte demonstriert werden, dennoch benötigen beide Programme weiterhin eine Benutzer-Interaktion. Bei Versagen der semi-automatischen Vermessung sind zudem Korrekturmaßnahmen notwendig, die mit einer deutlichen Zunahme des Zeitaufwands einhergehen. Eine Überwindung dieser Problematik wäre durch den Einsatz von KI-basierten Programmen denkbar, die eine vollständig automatisierte Messung ermöglichen könnten. Moderne KI-Systeme bieten u. a. den Vorteil einer autodidaktischen Qualität, d. h. Lernprozesse können anhand großer Datensätze selbstständig ablaufen, ohne dass hierfür ein menschliches Eingreifen notwendig ist. Der erfolgreiche Einsatz dieser Anwendungen setzt also zunächst eine ausreichend große Menge an verfügbaren Daten voraus (Topol, 2019). Beim Verständnis der AAA-Pathologie bestehen weiterhin elementare Lücken, die eine optimale Risikoanalyse verhindern. So konnten im Rahmen dieser Arbeit z. B. neue Methoden beschrieben werden, die erstmalig verschiedene Zusammenhänge von Wachstumsveränderungen sowie Korrelationen zwischen Histologie und Biomechanik im AAA untersuchen können.

Obwohl in einigen Bereichen sicherlich noch fundierte Daten fehlen, liegt insgesamt bereits eine große Menge an Informationen zur AAA-Pathologie vor. Die Ursache unserer verbleibenden Wissenslücken liegt also womöglich nicht in der fehlenden Erhebung von Daten, sondern in der unzureichenden Integration und Interpretation aller verfügbaren Daten.

Der Einsatz von sog. *deep-learning*-KI-Modellen könnte hier bahnbrechende Fortschritte bewirken. Sie funktionieren wie ein neuronales Netzwerk, ähnlich dem menschlichen Gehirn, d. h. Informationen werden über verschiedene miteinander vernetzte Schichten verarbeitet. Große unstrukturierte Datenmengen können somit eigenständig verarbeitet und kategorisiert werden, sodass Muster - wie beispielsweise fehlende Zusammenhänge während des AAA-Wachstums - daraus abgeleitet werden können (Topol, 2019).

Der Einsatz KI-basierter Software könnte insgesamt viele Bereiche der Medizin revolutionieren, beispielsweise in der Diagnostik, der Patientenüberwachung oder im Krankenhausmanagement (Hosny et al., 2018, Topol, 2019). Im Rahmen der AAA-Therapie könnten KI-basierte-Programme neben einer Zeitersparnis durch voll-automatisierte Messungen zudem eine erhöhte Messgenauigkeit bewirken, bei der klinischen Entscheidungsfindung und operativen Planung helfen sowie eine Vorhersage der Prognose und des postoperativen Outcomes bereitstellen (Raffort et al., 2020). Auch für die Segmentierung der AAA-Oberfläche wurden in verschiedenen Studien bereits KI-Modelle mit unterschiedlichen Ansätzen beschrieben (Abdolmanafi et al., 2022).

Trotz großer Fortschritte in den letzten Jahren müssen bis zur endgültigen Etablierung derartiger Methoden allerdings noch verschiedene Hürden wie Datenschutzrichtlinien, technische und infrastrukturelle Limitationen sowie Bedenken ethischer Natur überwunden werden (Raffort et al., 2020).



## 5 Zusammenfassung

Das abdominale Aortenaneurysma stellt eine komplexe multifaktorielle Gefäßerkrankung des höheren Alters dar. Obwohl in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in den Bereichen Diagnostik und Therapie erzielt werden konnten, wird der max. Durchmesser weiterhin standardmäßig als singulärer Überwachungsparameter eingesetzt. Morphologische und biomechanische Analysen werden als ergänzende Diagnostik diskutiert, im Rahmen dieser Arbeit konnte die Anwendung von zwei semi-automatischen Verfahren auf eine große Patientenkohorte erfolgreich etabliert werden.

Die Änderung der Therapiestrategie zugunsten der EVAR spiegelt sich in den Fallzahlen von 2005 bis 2019 wider, entgegen der Hypothese zeigt sich jedoch keine signifikante Zunahme der morphologischen Komplexität. Die Ergebnisse lassen auf einen indirekten Zusammenhang zwischen Morphologie und Outcome durch Einfluss auf prozedurale Daten schließen und unterstreichen somit die wichtige Rolle der AAA-Morphologie für den Behandlungserfolg.

Die Wachstumsvorgänge beim AAA sind komplex und bislang nur ansatzweise verstanden. Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung von zwei konsekutiven CTs an einer der bislang größten Kohorten konnte neue Einblicke in die Mechanismen der Wachstumspathologie schaffen. In der zentralen Diskussion des optimalen Überwachungsparameters liefern die Ergebnisse Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der 3D-Parameter im Vergleich zum max. Durchmesser, zudem konnten verschiedene Zusammenhänge zwischen morphologischen und biomechanischen Wachstumsveränderungen demonstriert werden. Eine standardmäßige Etablierung dieser Untersuchungen im klinischen Alltag erscheint in naher Zukunft nicht realistisch, in komplexen Fällen könnten diese jedoch für ergänzende Informationen herangezogen werden.

Zuletzt konnten im Rahmen dieser Dissertation zwei neue Methoden vorgestellt werden, die eine Quantifizierung der Verschiebung von Maximalpunkten im Aneurysma sowie die Integration von lokalen biomechanischen und histologischen Parametern erlaubt. Auch wenn die hier gemessenen Transformationswerte keine signifikanten Zusammenhänge mit anderen Veränderungen im Aneurysma aufwiesen, lässt die Subgruppenanalyse eine Relevanz dieser Verschiebung vermuten, womöglich durch damit verknüpfte biologische Prozesse der Aneurysmawand.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit den möglichen Nutzen zusätzlicher diagnostischer Verfahren in der AAA-Überwachung, ohne großen additiven Zeitaufwand. Die neu vorgestellten Methoden bedürfen zunächst einer Validierung in größeren Kohorten, könnten jedoch unser Verständnis der AAA-Pathologie verbessern und zukünftige Diagnostik durch Integration dieser Informationen voranbringen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- Abdolmanafi, A., Forneris, A., Moore, R.D. & Di Martino, E.S. 2022. Deep-learning method for fully automatic segmentation of the abdominal aortic aneurysm from computed tomography imaging. *Front Cardiovasc Med*, 9, 1040053.
- Aburahma, A.F., Yacoub, M., Mousa, A.Y., Abu-Halimah, S., Hass, S.M., Kazil, J., Aburahma, Z.T., Srivastava, M., Dean, L.S. & Stone, P.A. 2016. Aortic Neck Anatomic Features and Predictors of Outcomes in Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms Following vs Not Following Instructions for Use. *J Am Coll Surg*, 222, 579-89.
- Adeva-Andany, M.M., Adeva-Contreras, L., Fernández-Fernández, C., González-Lucán, M. & Funcasta-Calderón, R. 2021. Elastic tissue disruption is a major pathogenic factor to human vascular disease. *Mol Biol Rep*, 48, 4865-4878.
- Adolph, R., Vorp, D.A., Steed, D.L., Webster, M.W., Kameneva, M.V. & Watkins, S.C. 1997. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 25, 916-26.
- Ailawadi, G., Eliason, J.L. & Upchurch, G.R., Jr. 2003. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 38, 584-8.
- Alcorn, H.G., Wolfson, S.K., Jr., Sutton-Tyrrell, K., Kuller, L.H. & O'leary, D. 1996. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16, 963-70.
- Antoniou, G.A., Georgiadis, G.S., Antoniou, S.A., Kuhan, G. & Murray, D. 2013. A meta-analysis of outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with hostile and friendly neck anatomy. *J Vasc Surg*, 57, 527-38.
- Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Awmf). 2018, July 7. *S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchortenaneurysmas* [Online]. Available: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/004-014l\\_S3\\_Bauchortenaneurysma\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-014l_S3_Bauchortenaneurysma_2018-08.pdf) [Accessed April 26 2023].
- Arko, F.R., Filis, K.A., Hill, B.B., Fogarty, T.J. & Zarins, C.K. 2003. Morphologic changes and outcome following endovascular abdominal aortic aneurysm repair as a function of aneurysm size. *Arch Surg*, 138, 651-5; discussion 655-6.
- Auer, M. & Gasser, T.C. 2010. Reconstruction and finite element mesh generation of abdominal aortic aneurysms from computerized tomography angiography data with minimal user interactions. *IEEE Trans Med Imaging*, 29, 1022-8.
- Ayari, R., Paraskevas, N., Rosset, E., Ede, B. & Branchereau, A. 2001. Juxtarenal aneurysm. Comparative study with infrarenal abdominal aortic aneurysm and proposition of a new classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22, 169-74.
- Baird, P.A., Sadovnick, A.D., Yee, I.M., Cole, C.W. & Cole, L. 1995. Sibling risks of abdominal aortic aneurysm. *Lancet*, 346, 601-4.
- Bayle, O., Branchereau, A., Rosset, E., Guillemot, E., Beaurain, P., Ferdani, M. & Jausseran, J.M. 1997. Morphologic assessment of abdominal aortic aneurysms by spiral computed tomographic scanning. *J Vasc Surg*, 26, 238-46.
- Becquemin, J.P., Pillet, J.C., Lescalie, F., Sapoval, M., Goueffic, Y., Lermusiaux, P., Steinmetz, E. & Marzelle, J. 2011. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*, 53, 1167-1173.e1.
- Behrendt, C.A., Sedrakyan, A., Rieß, H.C., Heidemann, F., Kölbel, T., Petersen, J. & Debus, E.S. 2017. Short-term and long-term results of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms in Germany. *J Vasc Surg*, 66, 1704-1711.e3.
- Belz, G.G. 1995. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*, 9, 73-83.

- Bhak, R.H., Winingar, M., Johnson, G.R., Lederle, F.A., Messina, L.M., Ballard, D.J. & Wilson, S.E. 2015. Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate. *JAMA Surg*, 150, 44-50.
- Biasetti, J., Hussain, F. & Gasser, T.C. 2011. Blood flow and coherent vortices in the normal and aneurysmatic aortas: a fluid dynamical approach to intra-luminal thrombus formation. *J R Soc Interface*, 8, 1449-61.
- Bicknell, C.D., Kiru, G., Falaschetti, E., Powell, J.T. & Poulter, N.R. 2016. An evaluation of the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the growth rate of small abdominal aortic aneurysms: a randomized placebo-controlled trial (AARDVARK). *Eur Heart J*, 37, 3213-3221.
- Blanchard, J.F., Armenian, H.K. & Friesen, P.P. 2000. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol*, 151, 575-83.
- Blankensteijn, J.D., De Jong, S.E., Prinssen, M., Van Der Ham, A.C., Buth, J., Van Sterkenburg, S.M., Verhagen, H.J., Buskens, E. & Grobbee, D.E. 2005. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 352, 2398-405.
- Bobadilla, J.L. 2013. From Ebers to EVARs: A Historical Perspective on Aortic Surgery. *Aorta (Stamford)*, 1, 89-95.
- Boyd, A.J. 2021. Intraluminal thrombus: Innocent bystander or factor in abdominal aortic aneurysm pathogenesis? *JVS Vasc Sci*, 2, 159-169.
- Bredahl, K., Sandholt, B., Lönn, L., Rouet, L., Ardon, R., Eiberg, J.P. & Sillesen, H. 2015. Three-dimensional ultrasound evaluation of small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 49, 289-96.
- Brown, L.C. & Powell, J.T. 1999. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg*, 230, 289-96; discussion 296-7.
- Brunkwall, J., Hauksson, H., Bengtsson, H., Bergqvist, D., Takolander, R. & Bergentz, S.E. 1989. Solitary aneurysms of the iliac arterial system: an estimate of their frequency of occurrence. *J Vasc Surg*, 10, 381-4.
- Bryce, Y., Rogoff, P., Romanelli, D. & Reichle, R. 2015. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: vascular anatomy, device selection, procedure, and procedure-specific complications. *Radiographics*, 35, 593-615.
- Budtz-Lilly, J., Björck, M., Venermo, M., Debus, S., Behrendt, C.A., Altreuther, M., Beiles, B., Szeberin, Z., Eldrup, N., Danielsson, G., Thomson, I., Wigger, P., Khashram, M., Loftus, I. & Mani, K. 2018. Editor's Choice - The Impact of Centralisation and Endovascular Aneurysm Repair on Treatment of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms Based on International Registries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 56, 181-188.
- Cavallaro, A., Sapienza, P., Di Marzo, L., Mosiello, G., Marchetti, G. & La Fauci, M. 2001. [Inflammatory aneurysm of the abdominal aorta. Study of 355 patients with aortic aneurysm]. *Recenti Prog Med*, 92, 269-73.
- Chaikof, E.L., Dalman, R.L., Eskandari, M.K., Jackson, B.M., Lee, W.A., Mansour, M.A., Mastracci, T.M., Mell, M., Murad, M.H., Nguyen, L.L., Oderich, G.S., Patel, M.S., Schermerhorn, M.L. & Starnes, B.W. 2018. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 67, 2-77.e2.
- Chandra, V., Trang, K., Virgin-Downey, W., Dalman, R.L. & Mell, M.W. 2018. Long-term outcomes after repair of symptomatic abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 68, 1360-1366.
- Chang, T.W., Gracon, A.S., Murphy, M.P. & Wilkes, D.S. 2015. Exploring autoimmunity in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309, H719-27.
- Choksy, S.A., Wilmink, A.B. & Quick, C.R. 1999. Ruptured abdominal aortic aneurysm in the Huntingdon district: a 10-year experience. *Ann R Coll Surg Engl*, 81, 27-31.

- Chun, K.C., Anderson, R.C., Smothers, H.C., Sood, K., Irwin, Z.T., Wilson, M.D. & Lee, E.S. 2020. Risk of developing an abdominal aortic aneurysm after ectatic aorta detection from initial screening. *J Vasc Surg*, 71, 1913-1919.
- Crawford, E.S., Crawford, J.L., Safi, H.J., Coselli, J.S., Hess, K.R., Brooks, B., Norton, H.J. & Glaeser, D.H. 1986. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg*, 3, 389-404.
- Curci, J.A., Mao, D., Bohner, D.G., Allen, B.T., Rubin, B.G., Reilly, J.M., Sicard, G.A. & Thompson, R.W. 2000. Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 31, 325-42.
- Darling, R.C., Messina, C.R., Brewster, D.C. & Ottinger, L.W. 1977. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation*, 56, 1161-4.
- Davidovic, L.B., Milloro, R., Koncar, I. & Zlatanovic, P. 2021. Open Vascular Surgery Education: Need for the Second Step. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 61, 155-156.
- Daye, D. & Walker, T.G. 2018. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8, S138-s156.
- Debus, E.S., Behrendt, C.-A., Gross-Fengels, W. & Kölbel, T. 2020. Aneurysmen der infrarenalen Aorta: Klinik, Diagnostik einschließlich Screening und Therapieindikationen. In: DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Di Martino, E.S. & Vorp, D.A. 2003. Effect of variation in intraluminal thrombus constitutive properties on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Ann Biomed Eng*, 31, 804-9.
- Domonkos, A., Staffa, R. & Kubiček, L. 2019. Effect of intraluminal thrombus on growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol*, 38, 39-45.
- Eckstein, H.H., Böckler, D., Flessenkämper, I., Schmitz-Rixen, T., Debus, S. & Lang, W. 2009. Ultrasonographic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 657-63.
- Elger, D.F., Blacketter, D.M., Budwig, R.S. & Johansen, K.H. 1996. The influence of shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms. *J Biomech Eng*, 118, 326-32.
- Erhart, P., Grond-Ginsbach, C., Hakimi, M., Lasitschka, F., Dihlmann, S., Böckler, D. & Hyhlik-Dürr, A. 2014. Finite element analysis of abdominal aortic aneurysms: predicted rupture risk correlates with aortic wall histology in individual patients. *J Endovasc Ther*, 21, 556-64.
- Erhart, P., Hyhlik-Dürr, A., Geisbüsch, P., Kotelis, D., Müller-Eschner, M., Gasser, T.C., Von Tengg-Kobligk, H. & Böckler, D. 2015. Finite element analysis in asymptomatic, symptomatic, and ruptured abdominal aortic aneurysms: in search of new rupture risk predictors. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 49, 239-45.
- Erhart, P., Roy, J., De Vries, J.P., Liljeqvist, M.L., Grond-Ginsbach, C., Hyhlik-Dürr, A. & Böckler, D. 2016. Prediction of Rupture Sites in Abdominal Aortic Aneurysms After Finite Element Analysis. *J Endovasc Ther*, 23, 115-20.
- Fenelli, C., Gargiulo, M., Prendes, C.F., Faggioli, G., Stavroulakis, K., Gallitto, E., Stana, J., Spath, P., Rantner, B. & Tsilimparis, N. 2022. Effect of iliac tortuosity on outcomes after iliac branch procedures. *J Vasc Surg*, 76, 714-723.e1.
- Ferguson, C.D., Clancy, P., Bourke, B., Walker, P.J., Dear, A., Buckenham, T., Norman, P. & Golledge, J. 2010. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J*, 159, 307-13.
- Fillinger, M.F., Marra, S.P., Raghavan, M.L. & Kennedy, F.E. 2003. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg*, 37, 724-32.
- Fillinger, M.F., Raghavan, M.L., Marra, S.P., Cronenwett, J.L. & Kennedy, F.E. 2002. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg*, 36, 589-97.

- Fontaine, V., Jacob, M.P., Houard, X., Rossignol, P., Plissonnier, D., Angles-Cano, E. & Michel, J.B. 2002. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol*, 161, 1701-10.
- Forsdahl, S.H., Singh, K., Solberg, S. & Jacobsen, B.K. 2009. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. *Circulation*, 119, 2202-8.
- Gandhi, R., Cawthorne, C., Craggs, L.J.L., Wright, J.D., Domarkas, J., He, P., Koch-Paszowski, J., Shires, M., Scarsbrook, A.F., Archibald, S.J., Tsoumpas, C. & Bailey, M.A. 2021. Cell proliferation detected using [(18)F]FLT PET/CT as an early marker of abdominal aortic aneurysm. *J Nucl Cardiol*, 28, 1961-1971.
- Gargiulo, M., Gallitto, E., Watzek, H., Verzini, F., Bianchini Massoni, C., Loschi, D., Freyrie, A. & Haulon, S. 2017. Outcomes of endovascular aneurysm repair performed in abdominal aortic aneurysms with large infrarenal necks. *J Vasc Surg*, 66, 1065-1072.
- Gasser, T.C. 2016. Biomechanical Rupture Risk Assessment: A Consistent and Objective Decision-Making Tool for Abdominal Aortic Aneurysm Patients. *Aorta (Stamford)*, 4, 42-60.
- Gasser, T.C., Auer, M., Labruto, F., Swedenborg, J. & Roy, J. 2010. Biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms: model complexity versus predictability of finite element simulations. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 40, 176-85.
- Gasser, T.C., Miller, C., Polzer, S. & Roy, J. 2022. A quarter of a century biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms. Achievements, clinical relevance, and ongoing developments. *Int J Numer Method Biomed Eng*, e3587.
- Gasser, T.C., Nchimi, A., Swedenborg, J., Roy, J., Sakalihan, N., Böckler, D. & Hyhlik-Dürr, A. 2014. A novel strategy to translate the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: method and retrospective validation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 47, 288-95.
- Gawenda, M. & Brunkwall, J. 2012. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the state of play. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 727-32.
- Ghulam, Q.M., Kilaru, S., Ou, S.S. & Sillesen, H. 2020. Clinical validation of three-dimensional ultrasound for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 71, 180-188.
- Golledge, J. 2019. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat Rev Cardiol*, 16, 225-242.
- Golledge, J., Moxon, J., Pinchbeck, J., Anderson, G., Rowbotham, S., Jenkins, J., Bourke, M., Bourke, B., Dear, A., Buckenham, T., Jones, R. & Norman, P.E. 2017. Association between metformin prescription and growth rates of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*, 104, 1486-1493.
- Golledge, J. & Norman, P.E. 2010. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 1075-7.
- Gray, W.K., Day, J. & Horrocks, M. 2020. Editor's Choice - Volume-Outcome Relationships in Elective Abdominal Aortic Aneurysm Surgery: Analysis of the UK Hospital Episodes Statistics Database for the Getting It Right First Time (GIRFT) Programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 60, 509-517.
- Greenhalgh, R.M., Brown, L.C., Kwong, G.P., Powell, J.T. & Thompson, S.G. 2004. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 843-8.
- Grundmann, R.T. & Debus, E.S. 2020. Epidemiologie von Gefäßerkrankungen und Versorgung von Gefäßpatienten. In: DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Gürtelschmid, M., Björck, M. & Wanhainen, A. 2014. Comparison of three ultrasound methods of measuring the diameter of the abdominal aorta. *Br J Surg*, 101, 633-6.
- Hall, A.J., Busse, E.F., Mccarville, D.J. & Burgess, J.J. 2000. Aortic wall tension as a predictive factor for abdominal aortic aneurysm rupture: improving the selection of patients for abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*, 14, 152-7.

- Haller, S.J., Crawford, J.D., Courchaine, K.M., Bohannon, C.J., Landry, G.J., Moneta, G.L., Azarbal, A.F. & Rugonyi, S. 2018. Intraluminal thrombus is associated with early rupture of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 67, 1051-1058.e1.
- Hans, S.S., Jareunpoon, O., Balasubramaniam, M. & Zelenock, G.B. 2005. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 41, 584-8.
- Hobo, R., Kievit, J., Leurs, L.J. & Buth, J. 2007. Influence of severe infrarenal aortic neck angulation on complications at the proximal neck following endovascular AAA repair: a EUROSTAR study. *J Endovasc Ther*, 14, 1-11.
- Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L.H. & Aerts, H. 2018. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*, 18, 500-510.
- Houard, X., Rouzet, F., Touat, Z., Philippe, M., Dominguez, M., Fontaine, V., Sarda-Mantel, L., Meulemans, A., Le Guludec, D., Meilhac, O. & Michel, J.B. 2007. Topology of the fibrinolytic system within the mural thrombus of human abdominal aortic aneurysms. *J Pathol*, 212, 20-8.
- Huang, Q., Yang, H., Lin, Q., Hu, M., Meng, Y. & Qin, X. 2018. Effect of Statin Therapy on Survival After Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*, 42, 3443-3450.
- Hyhlik-Dürr, A., Krieger, T., Geisbüsch, P., Kotelis, D., Able, T. & Böckler, D. 2011. Reproducibility of deriving parameters of AAA rupture risk from patient-specific 3D finite element models. *J Endovasc Ther*, 18, 289-98.
- Ilunga-Mbuyamba, E., Avina-Cervantes, J.G., Lindner, D., Cruz-Aceves, I., Arlt, F. & Chalopin, C. 2016. Vascular Structure Identification in Intraoperative 3D Contrast-Enhanced Ultrasound Data. *Sensors (Basel)*, 16.
- Improve Trial Investigators 2015. The effect of aortic morphology on peri-operative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*, 36, 1328-34.
- Itoga, N.K., Rothenberg, K.A., Suarez, P., Ho, T.V., Mell, M.W., Xu, B., Curtin, C.M. & Dalman, R.L. 2019. Metformin prescription status and abdominal aortic aneurysm disease progression in the U.S. veteran population. *J Vasc Surg*, 69, 710-716.e3.
- Jenkins, M.P., Boyle, J.R. & Rudarakanchana, N. 2019. How Can We Ensure Vascular Surgical Trainees Become Competent in Open Aortic Surgery in the Future Training Environment? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57, 617-618.
- Jørgensen, A.S., Schmidt, S.E., Staalsen, N.H. & Østergaard, L.R. 2012. Semi-automatic vessel tracking and segmentation using epicardial ultrasound in bypass surgery. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2331-4.
- Kaladji, A., Cardon, A., Abouliatim, I., Campillo-Gimenez, B., Heutot, J.F. & Verhoye, J.P. 2012. Preoperative predictive factors of aneurysmal regression using the reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 55, 1287-95.
- Kaladji, A., Lucas, A., Kervio, G., Haigrón, P. & Cardon, A. 2010. Sizing for endovascular aneurysm repair: clinical evaluation of a new automated three-dimensional software. *Ann Vasc Surg*, 24, 912-20.
- Karkos, C.D., Mukhopadhyay, U., Papakostas, I., Ghosh, J., Thomson, G.J. & Hughes, R. 2000. Abdominal aortic aneurysm: the role of clinical examination and opportunistic detection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19, 299-303.
- Katsargyris, A., Lenhardt Michael Florian, C., Marques De Marino, P., Botos, B. & Verhoeven, E.L. 2021. Reasons for and Outcomes of Open Abdominal Aortic Repair in the Endovascular Era. *Ann Vasc Surg*, 73, 417-422.
- Kauffmann, C., Tang, A., Therasse, E., Giroux, M.F., Elkouri, S., Melanson, P., Melanson, B., Oliva, V.L. & Soulez, G. 2012. Measurements and detection of abdominal aortic aneurysm growth: Accuracy and reproducibility of a segmentation software. *Eur J Radiol*, 81, 1688-94.
- Kaufmann, J.O., Brangsch, J., Kader, A., Saatz, J., Mangarova, D.B., Zacharias, M., Kempf, W.E., Schwaar, T., Ponader, M., Adams, L.C., Möckel, J., Botnar, R.M., Taupitz, M., Mägdefessel, L., Traub, H., Hamm, B., Weller, M.G. & Makowski, M.R. 2022. ADAMTS4-specific MR probe to assess aortic aneurysms in vivo using synthetic peptide libraries. *Nat Commun*, 13, 2867.

- Kazi, M., Thyberg, J., Religa, P., Roy, J., Eriksson, P., Hedin, U. & Swedenborg, J. 2003. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg*, 38, 1283-92.
- Kemmerling, E.M.C. & Peattie, R.A. 2018. Abdominal Aortic Aneurysm Pathomechanics: Current Understanding and Future Directions. *Adv Exp Med Biol*, 1097, 157-179.
- Kent, K.C. 2014. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 371, 2101-8.
- Kent, K.C., Zwolak, R.M., Egorova, N.N., Riles, T.S., Manganaro, A., Moskowitz, A.J., Gelijns, A.C. & Greco, G. 2010. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*, 52, 539-48.
- Khosla, S., Morris, D.R., Moxon, J.V., Walker, P.J., Gasser, T.C. & Golledge, J. 2014. Meta-analysis of peak wall stress in ruptured, symptomatic and intact abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*, 101, 1350-7; discussion 1357.
- Kim, H.W. & Stansfield, B.K. 2017. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. *Biomed Res Int*, 2017, 7268521.
- Kobayashi, M., Matsubara, J., Matsushita, M., Nishikimi, N., Sakurai, T. & Nimura, Y. 2002. Expression of angiogenesis and angiogenic factors in human aortic vascular disease. *J Surg Res*, 106, 239-45.
- Kok, A.M., Nguyen, V.L., Speelman, L., Brands, P.J., Schurink, G.W., Van De Vosse, F.N. & Lopata, R.G. 2015. Feasibility of wall stress analysis of abdominal aortic aneurysms using three-dimensional ultrasound. *J Vasc Surg*, 61, 1175-84.
- Koncar, I.B., Nikolic, D., Milosevic, Z., Ilic, N., Dragas, M., Sladojevic, M., Markovic, M., Filipovic, N. & Davidovic, L. 2017. Morphological and Biomechanical Features in Abdominal Aortic Aneurysm with Long and Short Neck-Case-Control Study in 64 Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*, 45, 223-230.
- Kontopodis, N., Galanakis, N., Akoumianakis, E., Ioannou, C.V., Tsetis, D. & Antoniou, G.A. 2021. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Institutional and Surgeon Procedure Volume on Outcomes After Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 62, 388-398.
- Kontopodis, N., Metaxa, E., Papaharilaou, Y., Georgakarakos, E., Tsetis, D. & Ioannou, C.V. 2014. Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment. *Eur J Radiol*, 83, 1051-1056.
- Kontopodis, N., Tavlas, E., Ioannou, C.V., Giannoukas, A.D., Geroulakos, G. & Antoniou, G.A. 2020. Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Open and Endovascular Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm in Patients with Hostile vs. Friendly Aortic Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 59, 717-728.
- Kontopodis, N., Tzirakis, K. & Ioannou, C.V. 2018. The Obsolete Maximum Diameter Criterion, the Evident Role of Biomechanical (Pressure) Indices, the New Role of Hemodynamic (Flow) Indices, and the Multi-Modal Approach to the Rupture Risk Assessment of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Dis*, 11, 78-83.
- Kühnl, A., Erk, A., Trenner, M., Salvermoser, M., Schmid, V. & Eckstein, H.H. 2017. Incidence, Treatment and Mortality in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 391-398.
- Kuivaniemi, H., Ryer, E.J., Elmore, J.R. & Tromp, G. 2015. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 13, 975-87.
- Laine, M.T., Vanttinen, T., Kantonen, I., Halmesmäki, K., Weselius, E.M., Laukontaus, S., Salenius, J., Aho, P.S. & Venermo, M. 2016. Rupture of Abdominal Aortic Aneurysms in Patients Under Screening Age and Elective Repair Threshold. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 51, 511-6.
- Lareyre, F., Panthier, F., Jean-Baptiste, E., Hassen-Khodja, R. & Raffort, J. 2019. Coverage of Accessory Renal Arteries During Endovascular Aortic Aneurysm Repair: What Are the Consequences and the Implications for Clinical Practice? *Angiology*, 70, 12-19.
- Larsson, E., Granath, F., Swedenborg, J. & Hultgren, R. 2009. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 49, 47-50; discussion 51.
- Lederle, F.A., Freischlag, J.A., Kyriakides, T.C., Matsumura, J.S., Padberg, F.T., Jr., Kohler, T.R., Kougiyas, P., Jean-Claude, J.M., Cikrit, D.F. & Swanson, K.M. 2012. Long-term

- comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*, 367, 1988-97.
- Lederle, F.A., Johnson, G.R., Wilson, S.E., Chute, E.P., Hye, R.J., Makaroun, M.S., Barone, G.W., Bandyk, D., Moneta, G.L. & Makhoul, R.G. 2000. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med*, 160, 1425-30.
- Lederle, F.A., Johnson, G.R., Wilson, S.E., Gordon, I.L., Chute, E.P., Littooy, F.N., Krupski, W.C., Bandyk, D., Barone, G.W., Graham, L.M., Hye, R.J. & Reinke, D.B. 1997. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg*, 26, 595-601.
- Lee, A.J., Fowkes, F.G., Carson, M.N., Leng, G.C. & Allan, P.L. 1997. Smoking, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*, 18, 671-6.
- Li, Z.Y., J, U.K.-I., Tang, T.Y., Soh, E., See, T.C. & Gillard, J.H. 2008. Impact of calcification and intraluminal thrombus on the computed wall stresses of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 47, 928-35.
- Li, Z.Y., Sadat, U., J, U.K.-I., Tang, T.Y., Bowden, D.J., Hayes, P.D. & Gillard, J.H. 2010. Association between aneurysm shoulder stress and abdominal aortic aneurysm expansion: a longitudinal follow-up study. *Circulation*, 122, 1815-22.
- Lindeman, J.H. & Matsumura, J.S. 2019. Pharmacologic Management of Aneurysms. *Circ Res*, 124, 631-646.
- Lindholt, J.S., Henneberg, E.W., Juul, S. & Fasting, H. 1999. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol*, 18, 52-7.
- Lindholt, J.S. & Shi, G.P. 2006. Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 31, 453-63.
- Lindholt, J.S., Sorensen, H.T., Michel, J.B., Thomsen, H.F. & Henneberg, E.W. 2008. Low-dose aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*, 42, 329-34.
- Lindholt, J.S., Vammen, S., Fasting, H., Henneberg, E.W. & Heckendorff, L. 2000. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 20, 281-5.
- Lindquist Liljeqvist, M., Bogdanovic, M., Siika, A., Gasser, T.C., Hultgren, R. & Roy, J. 2021. Geometric and biomechanical modeling aided by machine learning improves the prediction of growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Sci Rep*, 11, 18040.
- Lindquist Liljeqvist, M., Hultgren, R., Gasser, T.C. & Roy, J. 2016. Volume growth of abdominal aortic aneurysms correlates with baseline volume and increasing finite element analysis-derived rupture risk. *J Vasc Surg*, 63, 1434-1442.e3.
- Liu, J., Xiong, W., Baca-Regen, L., Nagase, H. & Baxter, B.T. 2003. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg*, 38, 1376-83.
- Lo, R.C., Bensley, R.P., Hamdan, A.D., Wyers, M., Adams, J.E. & Schermerhorn, M.L. 2013. Gender differences in abdominal aortic aneurysm presentation, repair, and mortality in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg*, 57, 1261-8, 1268.e1-5.
- Long, A., Rouet, L., Lindholt, J.S. & Allaire, E. 2012. Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: review and critical analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 43, 515-24.
- Lovegrove, R.E., Javid, M., Magee, T.R. & Galland, R.B. 2008. A meta-analysis of 21,178 patients undergoing open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 95, 677-84.
- Luther, B., Umscheid, T. & Kortmann, H. 2021. Aortenaneurysmen. In: LUTHER, B., KRÖGER, K. & KATOH, M. (eds.) *Kompaktwissen Gefäßmedizin: Gefäßchirurgie, Angiologie und endovaskuläre Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.



- Macsweeney, S.T., Ellis, M., Worrell, P.C., Greenhalgh, R.M. & Powell, J.T. 1994. Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*, 344, 651-2.
- Maegdefessel, L., Azuma, J., Toh, R., Merk, D.R., Deng, A., Chin, J.T., Raaz, U., Schoelmerich, A.M., Raiesdana, A., Leeper, N.J., Mcconnell, M.V., Dalman, R.L., Spin, J.M. & Tsao, P.S. 2012. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development. *J Clin Invest*, 122, 497-506.
- Martufi, G., Auer, M., Roy, J., Swedenborg, J., Sakalihasan, N., Panuccio, G. & Gasser, T.C. 2013. Multidimensional growth measurements of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 58, 748-55.
- Martufi, G., Lindquist Liljeqvist, M., Sakalihasan, N., Panuccio, G., Hultgren, R., Roy, J. & Gasser, T.C. 2016. Local Diameter, Wall Stress, and Thrombus Thickness Influence the Local Growth of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Ther*, 23, 957-966.
- Mathisen, S.R. & Abdelnoor, M. 2017. Beneficial effect of statins on total mortality in abdominal aortic aneurysm (AAA) repair. *Vasc Med*, 22, 406-410.
- Mayer, D., Pfammatter, T. & Lachat, M. 2020. Juxtarenale, suprarenale und Abschnitt IV-Aneurysmen der Aorta: Klinik, Diagnostik und konventionelle Therapie. In: DEBUS, E. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Meijer, C.A., Stijnen, T., Wasser, M.N., Hamming, J.F., Van Bockel, J.H. & Lindeman, J.H. 2013. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 159, 815-23.
- Meilhac, O., Ho-Tin-Noé, B., Houard, X., Philippe, M., Michel, J.B. & Anglés-Cano, E. 2003. Pericellular plasmin induces smooth muscle cell anoikis. *Faseb j*, 17, 1301-3.
- Metaxa, E., Kontopodis, N., Tzirakis, K., Ioannou, C.V. & Papaharilaou, Y. 2015. Effect of intraluminal thrombus asymmetrical deposition on abdominal aortic aneurysm growth rate. *J Endovasc Ther*, 22, 406-12.
- Meyer, C.A., Guivier-Curien, C. & Moore, J.E., Jr. 2010. Trans-thrombus blood pressure effects in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech Eng*, 132, 071005.
- Michel, J.B., Martin-Ventura, J.L., Egido, J., Sakalihasan, N., Treska, V., Lindholt, J., Allaire, E., Thorsteinsdottir, U., Cockerill, G. & Swedenborg, J. 2011. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res*, 90, 18-27.
- Moore, J.E., Jr., Ku, D.N., Zarins, C.K. & Glagov, S. 1992. Pulsatile flow visualization in the abdominal aorta under differing physiologic conditions: implications for increased susceptibility to atherosclerosis. *J Biomech Eng*, 114, 391-7.
- Mosorin, M., Juvonen, J., Biancari, F., Satta, J., Surcel, H.M., Leinonen, M., Saikku, P. & Juvonen, T. 2001. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg*, 34, 606-10.
- Mower, W.R., Quiñones, W.J. & Gambhir, S.S. 1997. Effect of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *J Vasc Surg*, 26, 602-8.
- Nackenhorst, M.C., Kapalla, M., Weidle, S., Kirchhoff, F., **Zschäpitz, D.**, Sieber, S., Reeps, C., Eckstein, H.H., Schneider, H., Thaler, M., Moog, P., Busch, A. & Sachs, N. 2023. The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare in a 101 Patient Cohort. *J Clin Med*, 12.
- Nayahangan, L.J., Lawaetz, J., Strøm, M., De La Motte, L., Rørdam, P., Gottschalksen, B.C., Grøndal, N.F., Græbe, M., Sandermann, J., Pedersen, B.L., Konge, L. & Eiberg, J. 2020. Ensuring Competency in Open Aortic Aneurysm Repair - Development and Validation of a New Assessment Tool. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 59, 767-774.
- Oliveira, N.F.G., Gonçalves, F.B., Hoeks, S.E., Josee Van Rijn, M., Ultee, K., Pinto, J.P., Raa, S.T., Van Herwaarden, J.A., De Vries, J.P.M. & Verhagen, H.J.M. 2018. Long-term outcomes of standard endovascular aneurysm repair in patients with severe neck angulation. *J Vasc Surg*, 68, 1725-1735.
- Oliver-Williams, C., Sweeting, M.J., Turton, G., Parkin, D., Cooper, D., Rodd, C., Thompson, S.G. & Earnshaw, J.J. 2018. Lessons learned about prevalence and growth rates of

- abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg*, 105, 68-74.
- Olson, S.L., Panthofer, A.M., Blackwelder, W., Terrin, M.L., Curci, J.A., Baxter, B.T., Weaver, F.A. & Matsumura, J.S. 2022. Role of volume in small abdominal aortic aneurysm surveillance. *J Vasc Surg*, 75, 1260-1267.e3.
- Pahl, M.C., Derr, K., Gäbel, G., Hinterseher, I., Elmore, J.R., Schworer, C.M., Peeler, T.C., Franklin, D.P., Gray, J.L., Carey, D.J., Tromp, G. & Kuivaniemi, H. 2012. MicroRNA expression signature in human abdominal aortic aneurysms. *BMC Med Genomics*, 5, 25.
- Panthofer, A.M., Olson, S.L., Rademacher, B.L., Grudzinski, J.K., Chaikof, E.L. & Matsumura, J.S. 2021. Anatomic eligibility for endovascular aneurysm repair preserved over 2 years of surveillance. *J Vasc Surg*, 74, 1527-1536.e1.
- Parr, A., Jayaratne, C., Buttner, P. & Golledge, J. 2011a. Comparison of volume and diameter measurement in assessing small abdominal aortic aneurysm expansion examined using computed tomographic angiography. *Eur J Radiol*, 79, 42-7.
- Parr, A., Mccann, M., Bradshaw, B., Shahzad, A., Buttner, P. & Golledge, J. 2011b. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 53, 28-35.
- Patel, K., Zafar, M.A., Ziganshin, B.A. & Elefteriades, J.A. 2018. Diabetes Mellitus: Is It Protective against Aneurysm? A Narrative Review. *Cardiology*, 141, 107-122.
- Pereira, I.T., Ramos, E.A., Costa, E.T., Camargo, A.A., Manica, G.C., Klassen, L.M., Chequin, A., Braun-Prado, K., Pedrosa Fde, O., Souza, E.M., Costa, F.F. & Klassen, G. 2014. Fibronectin affects transient MMP2 gene expression through DNA demethylation changes in non-invasive breast cancer cell lines. *PLoS One*, 9, e105806.
- Perlstein, T.S. & Lee, R.T. 2006. Smoking, metalloproteinases, and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 250-6.
- Pitoulias, G.A., Valdivia, A.R., Hahtapornawan, S., Torsello, G., Pitoulias, A.G., Austermann, M., Gandarias, C. & Donas, K.P. 2017. Conical neck is strongly associated with proximal failure in standard endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 66, 1686-1695.
- Plana, E., Gálvez, L., Medina, P., Navarro, S., Fornés-Ferrer, V., Panadero, J. & Miralles, M. 2020. Identification of Novel microRNA Profiles Dysregulated in Plasma and Tissue of Abdominal Aortic Aneurysm Patients. *Int J Mol Sci*, 21.
- Powell, J.T., Brady, A.R., Brown, L.C., Fowkes, F.G., Greenhalgh, R.M., Ruckley, C.V. & Thompson, S.G. 2002. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 346, 1445-52.
- Powell, J.T., Sweeting, M.J., Ulug, P., Blankensteijn, J.D., Lederle, F.A., Becquemin, J.P. & Greenhalgh, R.M. 2017. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*, 104, 166-178.
- Propranolol Aneurysm Trial Investigators 2002. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg*, 35, 72-9.
- Quill, D.S., Colgan, M.P. & Sumner, D.S. 1989. Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am*, 69, 713-20.
- Raffort, J., Adam, C., Carrier, M., Ballaith, A., Coscas, R., Jean-Baptiste, E., Hassen-Khodja, R., Chakfé, N. & Lareyre, F. 2020. Artificial intelligence in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 72, 321-333.e1.
- Raghavan, M.L., Vorp, D.A., Federle, M.P., Makaroun, M.S. & Webster, M.W. 2000. Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 31, 760-9.
- Ricco, J.B., Cau, J., Biancari, F., Desvergnés, M., Lefort, N., Belmonte, R. & Schneider, F. 2016. Outcome After Open and Laparoscopic Aortic Surgery in Matched Cohorts Using Propensity Score Matching. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 52, 179-88.
- Riches, K., Angelini, T.G., Mudhar, G.S., Kaye, J., Clark, E., Bailey, M.A., Sohrabi, S., Korossis, S., Walker, P.G., Scott, D.J. & Porter, K.E. 2013. Exploring smooth muscle

- phenotype and function in a bioreactor model of abdominal aortic aneurysm. *J Transl Med*, 11, 208.
- Sakalihasan, N., Defraigne, J.O., Kerstenne, M.A., Cheramy-Bien, J.P., Smelser, D.T., Tromp, G. & Kuivaniemi, H. 2014. Family members of patients with abdominal aortic aneurysms are at increased risk for aneurysms: analysis of 618 probands and their families from the Liège AAA Family Study. *Ann Vasc Surg*, 28, 787-97.
- Sakalihasan, N., Limet, R. & Defawe, O.D. 2005. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*, 365, 1577-89.
- Sakalihasan, N., Michel, J.B., Katsargyris, A., Kuivaniemi, H., Defraigne, J.O., Nchimi, A., Powell, J.T., Yoshimura, K. & Hultgren, R. 2018. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 34.
- Sampson, U.K., Norman, P.E., Fowkes, F.G., Aboyans, V., Song, Y., Harrell, F.E., Jr., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Denenberg, J.O., Mcdermott, M.M., Criqui, M.H., Mensah, G.A., Ezzati, M. & Murray, C. 2014. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart*, 9, 159-70.
- Sano, M., Sasaki, T., Hirakawa, S., Sakabe, J., Ogawa, M., Baba, S., Zaima, N., Tanaka, H., Inuzuka, K., Yamamoto, N., Setou, M., Sato, K., Konno, H. & Unno, N. 2014. Lymphangiogenesis and angiogenesis in abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*, 9, e89830.
- Sawang, M., Paravastu, S.C.V., Liu, Z., Thomas, S.D., Beiles, C.B., Mwipatayi, B.P., Verhagen, H.J.M., Verhoeven, E.L.G. & Varcoe, R.L. 2020. The Relationship Between Operative Volume and Peri-operative Mortality After Non-elective Aortic Aneurysm Repair in Australia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 60, 519-530.
- Scali, S.T., Arnaoutakis, D.J., Neal, D., Giles, K.A., Goodney, P.P., Suckow, B.D., Powell, R.J., Columbo, J.A., Back, M.R., Berceli, S.A., Beck, A.W., Upchurch, G.R., Jr., Huber, T.S. & Stone, D.H. 2021. Association between surgeon case volume and years of practice experience with open abdominal aortic aneurysm repair outcomes. *J Vasc Surg*, 73, 1213-1226.e2.
- Schermerhorn, M.L., O'malley, A.J., Jhaveri, A., Cotterill, P., Pomposelli, F. & Landon, B.E. 2008. Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. *N Engl J Med*, 358, 464-74.
- Schlösser, F.J., Tangelder, M.J., Verhagen, H.J., Van Der Heijden, G.J., Muhs, B.E., Van Der Graaf, Y. & Moll, F.L. 2008. Growth predictors and prognosis of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 47, 1127-33.
- Schouten, O., Van Laanen, J.H., Boersma, E., Vidakovic, R., Feringa, H.H., Dunkelgrün, M., Bax, J.J., Koning, J., Van Urk, H. & Poldermans, D. 2006. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32, 21-6.
- Sharp, M.A. & Collin, J. 2003. A myth exposed: fast growth in diameter does not justify precocious abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25, 408-11.
- Shimizu, K., Mitchell, R.N. & Libby, P. 2006. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 987-94.
- Siika, A., Lindquist Liljeqvist, M., Hultgren, R., Gasser, T.C. & Roy, J. 2018. Aortic Lumen Area Is Increased in Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms and Correlates to Biomechanical Rupture Risk. *J Endovasc Ther*, 25, 750-756.
- Siika, A., Lindquist Liljeqvist, M., Zomporodi, S., Nilsson, O., Andersson, P., Gasser, T.C., Roy, J. & Hultgren, R. 2019. A large proportion of patients with small ruptured abdominal aortic aneurysms are women and have chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 14, e0216558.
- Singh, T.P., Moxon, J.V., Gasser, T.C. & Golledge, J. 2021. Systematic Review and Meta-Analysis of Peak Wall Stress and Peak Wall Rupture Index in Ruptured and Asymptomatic Intact Abdominal Aortic Aneurysms. *J Am Heart Assoc*, 10, e019772.
- Soden, P.A., Zettervall, S.L., Ultee, K.H., Darling, J.D., Buck, D.B., Hile, C.N., Hamdan, A.D. & Schermerhorn, M.L. 2016. Outcomes for symptomatic abdominal aortic aneurysms

- in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Vasc Surg*, 64, 297-305.
- Speelman, L., Hellenthal, F.A., Pulinx, B., Bosboom, E.M., Breeuwer, M., Van Sambeek, M.R., Van De Vosse, F.N., Jacobs, M.J., Wodzig, W.K. & Schurink, G.W. 2010a. The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 39, 410-6.
- Speelman, L., Schurink, G.W., Bosboom, E.M., Buth, J., Breeuwer, M., Van De Vosse, F.N. & Jacobs, M.H. 2010b. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 51, 19-26.
- Spencer, B. & Aziz, F. 2019. Excessive tortuosity of the iliac arteries is an indication for open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 70, 272-273.
- Stather, P.W., Wild, J.B., Sayers, R.D., Bown, M.J. & Choke, E. 2013. Endovascular aortic aneurysm repair in patients with hostile neck anatomy. *J Endovasc Ther*, 20, 623-37.
- Statistisches Bundesamt 2015. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2013. Wiesbaden.
- Stenbaek, J., Kalin, B. & Swedenborg, J. 2000. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 20, 466-9.
- Stevens, R.R.F., Grytsan, A., Biasseti, J., Roy, J., Lindquist Liljeqvist, M. & Gasser, T.C. 2017. Biomechanical changes during abdominal aortic aneurysm growth. *PLoS One*, 12, e0187421.
- Sundaram, N., Sampson, L., Marica, S., Ronsivalle, J., Rizzo, A. & Cagir, B. 2023. Starting a Vascular Surgery Fellowship at a Rural Healthcare Center. *J Surg Res*, 283, 611-618.
- Svensjö, S., Björck, M., Gürtelschmid, M., Djavani Gidlund, K., Hellberg, A. & Wanhainen, A. 2011. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*, 124, 1118-23.
- Sweeting, M.J., Thompson, S.G., Brown, L.C. & Powell, J.T. 2012. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*, 99, 655-65.
- Tang, W., Yao, L., Roetker, N.S., Alonso, A., Lutsey, P.L., Steenson, C.C., Lederle, F.A., Hunter, D.W., Bengtson, L.G., Guan, W., Missov, E. & Folsom, A.R. 2016. Lifetime Risk and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in a 24-Year Prospective Study: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 36, 2468-2477.
- Teutelink, A., Cancrinus, E., Van De Heuvel, D., Moll, F. & De Vries, J.P. 2012. Preliminary intraobserver and interobserver variability in wall stress and rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms using a semiautomatic finite element model. *J Vasc Surg*, 55, 326-30.
- Thubrikar, M.J., Robicsek, F., Labrosse, M., Chervenkov, V. & Fowler, B.L. 2003. Effect of thrombus on abdominal aortic aneurysm wall dilation and stress. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 44, 67-77.
- Tong, J., Cohnert, T., Regitnig, P., Kohlbacher, J., Birner-Gruenberger, R., Schriefl, A.J., Sommer, G. & Holzapfel, G.A. 2014. Variations of dissection properties and mass fractions with thrombus age in human abdominal aortic aneurysms. *J Biomech*, 47, 14-23.
- Topol, E.J. 2019. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*, 25, 44-56.
- Trenner, M., Haller, B., Storck, M., Reutersberg, B., Kallmayer, M.A. & Eckstein, H.H. 2017. Trends in Patient Safety of Intact Abdominal Aortic Aneurysm Repair: German Registry Data on 36,594 Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 53, 641-647.
- Trenner, M., Radu, O., **Zschäpitz, D.**, Bohmann, B., Biro, G., Eckstein, H.H. & Busch, A. 2022. Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years. *J Surg Educ*.

- Trenner, M., Salvermoser, M., Busch, A., Schmid, V., Eckstein, H.H. & Kühnl, A. 2020. The Effects of Minimum Caseload Requirements on Management and Outcome in Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Dtsch Arztebl Int*, 117, 820-827.
- Tripodi, P., Mestres, G. & Riambau, V. 2020. Impact of Centralisation on Abdominal Aortic Aneurysm Repair Outcomes: Early Experience in Catalonia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 60, 531-538.
- Tromp, G., Kuivaniemi, H., Hinterseher, I. & Carey, D.J. 2010. Novel genetic mechanisms for aortic aneurysms. *Curr Atheroscler Rep*, 12, 259-66.
- Ulug, P., Powell, J.T., Sweeting, M.J., Bown, M.J. & Thompson, S.G. 2016. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*, 103, 1097-104.
- Urrutia, J., Roy, A., Raut, S.S., Antón, R., Muluk, S.C. & Finol, E.A. 2018. Geometric surrogates of abdominal aortic aneurysm wall mechanics. *Med Eng Phys*, 59, 43-49.
- Van Der Meij, E., Koning, G.G., Vriens, P.W., Peeters, M.F., Meijer, C.A., Kortekaas, K.E., Dalman, R.L., Van Bockel, J.H., Hanemaaijer, R., Kooistra, T., Kleemann, R. & Lindeman, J.H. 2013. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*, 8, e53882.
- Van Disseldorp, E.M.J., Petterson, N.J., Van De Vosse, F.N., Van Sambeek, M. & Lopata, R.G.P. 2019. Quantification of aortic stiffness and wall stress in healthy volunteers and abdominal aortic aneurysm patients using time-resolved 3D ultrasound: a comparison study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 185-191.
- Vande Geest, J.P., Di Martino, E.S., Bohra, A., Makaroun, M.S. & Vorp, D.A. 2006a. A biomechanics-based rupture potential index for abdominal aortic aneurysm risk assessment: demonstrative application. *Ann N Y Acad Sci*, 1085, 11-21.
- Vande Geest, J.P., Wang, D.H., Wisniewski, S.R., Makaroun, M.S. & Vorp, D.A. 2006b. Towards a noninvasive method for determination of patient-specific wall strength distribution in abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng*, 34, 1098-106.
- Vardulaki, K.A., Walker, N.M., Day, N.E., Duffy, S.W., Ashton, H.A. & Scott, R.A. 2000. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 87, 195-200.
- Vega De Céniga, M., Gómez, R., Estallo, L., De La Fuente, N., Viviens, B. & Barba, A. 2008. Analysis of expansion patterns in 4-4.9 cm abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*, 22, 37-44.
- Vorp, D.A. 2007. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech*, 40, 1887-902.
- Vorp, D.A., Lee, P.C., Wang, D.H., Makaroun, M.S., Nemoto, E.M., Ogawa, S. & Webster, M.W. 2001. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg*, 34, 291-9.
- Vorp, D.A., Raghavan, M.L. & Webster, M.W. 1998. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg*, 27, 632-9.
- Wang, D.H., Makaroun, M.S., Webster, M.W. & Vorp, D.A. 2002. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 36, 598-604.
- Wanhainen, A., Bergqvist, D., Boman, K., Nilsson, T.K., Rutegård, J. & Björck, M. 2005. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: a population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg*, 41, 390-6.
- Wanhainen, A., Mani, K. & Golledge, J. 2016. Surrogate Markers of Abdominal Aortic Aneurysm Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 36, 236-44.
- Wanhainen, A., Verzini, F., Van Herzele, I., Allaire, E., Bown, M., Cohnert, T., Dick, F., Van Herwaarden, J., Karkos, C., Koelemay, M., Kölbl, T., Loftus, I., Mani, K., Melissano, G., Powell, J., Szeberin, Z., Esvs Guidelines, C., De Borst, G.J., Chakfe, N., Debus, S., Hinchliffe, R., Kakkos, S., Koncar, I., Kolh, P., Lindholt, J.S., De Vega, M., Vermassen, F., Document, R., Björck, M., Cheng, S., Dalman, R., Davidovic, L., Donas, K., Earnshaw, J., Eckstein, H.H., Golledge, J., Haulon, S., Mastracci, T., Naylor, R., Ricco, J.B. & Verhagen, H. 2019. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57, 8-79.

- Washington, C.B., Shum, J., Muluk, S.C. & Finol, E.A. 2011. The association of wall mechanics and morphology: a case study of abdominal aortic aneurysm growth. *J Biomech Eng*, 133, 104501.
- Wassef, M., Baxter, B.T., Chisholm, R.L., Dalman, R.L., Fillinger, M.F., Heinecke, J., Humphrey, J.D., Kuivaniemi, H., Parks, W.C., Pearce, W.H., Platsoucas, C.D., Sukhova, G.K., Thompson, R.W., Tilson, M.D. & Zarins, C.K. 2001. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Vasc Surg*, 34, 730-8.
- Wieker, C.M., Spazier, M. & Böckler, D. 2016. Indications for and outcome of open AAA repair in the endovascular era. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 57, 185-90.
- Wolf, Y.G., Thomas, W.S., Brennan, F.J., Goff, W.G., Sise, M.J. & Bernstein, E.F. 1994. Computed tomography scanning findings associated with rapid expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 20, 529-35; discussion 535-8.
- Wu, W., Rengarajan, B., Thirugnanasambandam, M., Parikh, S., Gomez, R., De Oliveira, V., Muluk, S.C. & Finol, E.A. 2019. Wall Stress and Geometry Measures in Electively Repaired Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Biomed Eng*, 47, 1611-1625.
- Yau, F.S., Rosero, E.B., Clagett, G.P., Valentine, R.J., Modrall, G.J., Arko, F.R. & Timaran, C.H. 2007. Surveillance of small aortic aneurysms does not alter anatomic suitability for endovascular repair. *J Vasc Surg*, 45, 96-100.
- Young, E.L., Holt, P.J., Poloniecki, J.D., Loftus, I.M. & Thompson, M.M. 2007. Meta-analysis and systematic review of the relationship between surgeon annual caseload and mortality for elective open abdominal aortic aneurysm repairs. *J Vasc Surg*, 46, 1287-94.
- Zeiber, J., Finger, J.D., Kuntz, B., Hoebel, J., Lampert, T. & Starker, A. 2018. [Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61, 1365-1376.
- Zettervall, S.L., Schermerhorn, M.L., Soden, P.A., Mccallum, J.C., Shean, K.E., Deery, S.E., O'malley, A.J. & Landon, B. 2017. The effect of surgeon and hospital volume on mortality after open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 65, 626-634.
- Zhang, W., Shang, T., Huang, C., Yu, T., Liu, C., Qiao, T., Huang, D., Liu, Z. & Liu, C. 2015. Plasma microRNAs serve as potential biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Clin Biochem*, 48, 988-92.
- Zhu, Y., Young, G.S., Xue, Z., Huang, R.Y., You, H., Setayesh, K., Hatabu, H., Cao, F. & Wong, S.T. 2012. Semi-automatic segmentation software for quantitative clinical brain glioblastoma evaluation. *Acad Radiol*, 19, 977-85.
- Zschäpitz, D.**, Bohmann, B., Lutz, B., Eckstein, H.H., Reeps, C., Maegdefessel, L., Gasser, T.C. & Busch, A. 2022. Rupture risk parameters upon biomechanical analysis independently change from vessel geometry during abdominal aortic aneurysm growth. *JVS-Vascular Science*.
- Zylka-Menhorn, V. 2018. Bauchaaortenaneurysma: Lieber aktiv als „passiv“ screenen. *Dtsch Arztebl International*, 115, 930-931.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Aortenaneurysmen nach Ausdehnung.....	2
Abbildung 2: Offener Aortenersatz und EVAR eines infrarenalen AAAs .....	13
Abbildung 3: Unterteilung der Aneurysmaoberfläche in kleine Volumenelemente.....	18
Abbildung 4: Kohorte Projektteil 1.....	21
Abbildung 5: Kohorte Projektteil 2.....	22
Abbildung 6: Kohorte Projektteil 3.....	23
Abbildung 7: CTA-Bild eines AAAs .....	24
Abbildung 8: Positionierung der Basispunkte.....	26
Abbildung 9: 3D-Modell mit <i>Centerline</i> .....	26
Abbildung 10: Korrektur der <i>Centerline</i> .....	27
Abbildung 11: Messpunkte im 3D-Modell.....	28
Abbildung 12: Messung von Alpha- und Beta-Winkel .....	29
Abbildung 13: Messung der Halslänge .....	30
Abbildung 14: Messung des proximalen Halsdurchmessers .....	30
Abbildung 15: Längenmessung der Aa. iliaca communes.....	31
Abbildung 16: Bestimmung der Kalzifizierung .....	31
Abbildung 17: Messung des <i>Aortic</i> und <i>Iliac tortuosity index</i> .....	32
Abbildung 18: Darstellung eines zusätzlichen Iliakalaneurysmas .....	32
Abbildung 19: Präsegmentierung des Lumens .....	34
Abbildung 20: Segmentierung des Lumens .....	35
Abbildung 21: Segmentierung der äußeren Oberfläche .....	35
Abbildung 22: Korrekturmöglichkeiten der Segmentierung .....	36
Abbildung 23: Automatische Bestimmung der Thrombus-Gefäßwand-Grenze .....	37
Abbildung 24: Farbkodierte Darstellung der biomechanischen Messergebnisse.....	38
Abbildung 25: Anzeigen von Messwerten in einem einzelnen Element.....	38
Abbildung 26: Batch-Analyse.....	40
Abbildung 27: Darstellung der Fixpunkte .....	41
Abbildung 28: Transformation der Maximalpunkte von früherer auf präoperative CTA .....	42
Abbildung 29: Messung des Validierungsfehlers .....	43
Abbildung 30: Beispiel für einen größeren Validierungsfehler .....	43
Abbildung 31: Übersicht der Einschlusskriterien der drei Teilprojekte .....	45
Abbildung 32: Zeitliche Trends von Patientenmerkmalen .....	50
Abbildung 33: Zeitlicher Trend des AAA-Durchmessers .....	51
Abbildung 34: Zeitlicher Trend der AAA-Lokalisation .....	52
Abbildung 35: Zeitlicher Trend der Halseigenschaften.....	52
Abbildung 36: Zeitlicher Trend der Halswinkel .....	53

Abbildung 37: Zeitliche Trends der Iliakaleigenschaften .....	53
Abbildung 38: Zeitliche Trends der <i>tortuosity indices</i> .....	53
Abbildung 39: Signifikante Korrelationen der OP-Dauer .....	55
Abbildung 40: Signifikante Korrelationen der KH-Aufenthaltsdauer .....	56
Abbildung 41: Signifikante Korrelationen von $\Delta PWS$ .....	67
Abbildung 42: Signifikante Korrelationen von $\Delta PWRR$ .....	68



### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pathologische Grenzwerte der Laborparameter .....	24
Tabelle 2: Patientenspezifische Daten (Projektteil 1) .....	47
Tabelle 3: Morphologische Daten (Projektteil 1) .....	48
Tabelle 4: Operative und postoperative Daten (Projektteil 1) .....	48
Tabelle 5: Zeitliche Trends der klinischen Daten (Projektteil 1) .....	49
Tabelle 6: Zeitliche Trends der morphologischen Daten (Projektteil 1) .....	51
Tabelle 7: Korrelationsanalyse der OP-Dauer (Projektteil 1) .....	54
Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Projektteil 1) .....	56
Tabelle 9: Regressionsanalyse der OP-Dauer (Projektteil 1) .....	57
Tabelle 10: Regressionsanalyse der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Projektteil 1) .....	58
Tabelle 11: Batch-Analyse (Projektteil 2) .....	60
Tabelle 12: Klinische Daten (Projektteil 3) .....	62
Tabelle 13: <i>Endosize</i> -Daten im sequentiellen Verlauf (Projektteil 3) .....	63
Tabelle 14: <i>VASCOPS</i> -Daten im sequentiellen Verlauf (Projektteil 3) .....	64
Tabelle 15: Normierte <i>Endosize</i> -Daten (Projektteil 3) .....	65
Tabelle 16: Zeitnormierte <i>VASCOPS</i> -Daten (Projektteil 3) .....	65
Tabelle 17: Korrelationsanalyse $\Delta PWS$ (Projektteil 3) .....	66
Tabelle 18: Korrelationsanalyse $\Delta PWRR$ (Projektteil 3) .....	68
Tabelle 19: Lineare Transformation (Projektteil 3) .....	69
Tabelle 20: Korrelationsanalysen der linearen Transformation (Projektteil 3) .....	70
Tabelle 21: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz $ILT_{max}$ (Projektteil 3) .....	71
Tabelle 22: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz $PWRR$ (Projektteil 3) .....	72
Tabelle 23: Subgruppenanalyse geringe vs. große Distanz $PWS$ (Projektteil 3) .....	73

## 6.4 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Albert Busch danken, der mir dieses Thema anvertraut hat, mich in allen Fragestellungen und Aspekten der Arbeit fortwährend unterstützt hat, für mich trotz großer Distanz immer gut erreichbar war, und von dessen Begeisterung für die Medizin und Wissenschaft ich mich stets mitreißen und inspirieren ließ.

Herrn Prof. Dr. Christian Gasser danke ich für die gute Einarbeitung und Unterstützung bei der Arbeit mit *VASCOPS* und den konstruktiven Austausch währenddessen.

Bei Frau Bianca Bohmann bedanke ich mich für die tolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik und das Bereitstellen der Räumlichkeiten und technischen Mittel.

Bei Christoph, Matthias und Pavlos bedanke ich mich, dass sie freundlicherweise ihr Büro und ihre Kaffeemaschine mit mir geteilt haben und meine Anwesenheit dort über den langen Zeitraum meiner Datenerhebung mit immerwährender Gastfreundschaft toleriert haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden Felix, Simon, Andreas und Kathrin für den regelmäßigen Austausch im Rahmen unseres Doktorandenkolloquiums, die Arbeitsteilung bei der Erhebung der klinischen Daten und die Unterstützung beim Schreibprozess und der Einreichung der Arbeit.

Mein tiefster Dank geht an meine Eltern, meine Schwestern und meine Freunde, auf deren bedingungslose Unterstützung ich mich immer verlassen konnte, die auch in schweren Zeiten immer an mich geglaubt haben und mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin.

## 6.5 Originalpublikationen

### 6.5.1 Prozedurale Veränderungen beim offenen Aortenersatz von AAA

Autoren:

Trenner, M., Radu, O., **Zschäpitz, D.** Bohmann, B., Biro, G., Eckstein, H. H., Busch, A.

Titel:

**Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years**

im

**Journal of Surgical Education**

2022

Bandnummer 79

4. Ausgabe

Seite 885 – 895

DOI: 10.1016/j.jsurg.2022.01.010

# Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years

Matthias Trenner, MD,<sup>\*,†</sup> Oksana Radu, MD,<sup>\*</sup> David Zschäpitz<sup>\*</sup>, Bianca Bohmann, MSc,<sup>\*</sup> Gabor Biro, MD,<sup>\*</sup> Hans-Henning Eckstein, MD,<sup>\*</sup> and Albert Busch, MD, PhD<sup>\*,‡</sup>

<sup>\*</sup>Department for Vascular and Endovascular Surgery, Technical University Munich, Munich, Germany; <sup>†</sup>Department for Vascular Medicine, Wiesbaden, Germany; and <sup>‡</sup> Department for Vascular Medicine, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus and University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany

**OBJECTIVE:** In many vascular centers an endovascular first policy for the treatment of abdominal aortic aneurysms (AAA) has resulted in endovascular aortic repair (EVAR) outnumbering open aortic repair (OAR). The declining routine in OAR raises the question whether this might influence procedural outcomes and diminish surgical expertise for current and future vascular surgeons. We aimed to analyze OAR outcomes, AAA morphology and procedural details over the past 15 years while an endovascular first approach was successively implemented.

**PARTICIPANTS AND DESIGN:** All patients operated for (i)ntact infra-/juxtarenal AAA between January 1, 2005 and December 31, 2019 were identified. Outcome parameters were length of stay (hospital/ICU), in-hospital mortality and medical/surgical complications. Operative details were clamping zone, access and graft configuration. AAA anatomy including neck and iliac parameters was analyzed with Endosize©. Logistic regression, uni- and multivariate analysis were applied.

**RESULTS:** 293 patients received elective OAR for iAAA. Baseline characteristics (age, sex, hypertension, smoking, occlusive disease, coronary disease, hyperlipidemia, diabetes, renal insufficiency and obesity) did not

change over time. The number of OAR dropped significantly (-0.5 cases/year  $p = 0.02$ ). The procedure time (2005-2007:  $192.2 \pm 87.5$ min to 2017-2019:  $235.6 \pm 88.2$ min;  $p = 0.0001$ ) and the length of stay (2005-2007:  $12.0 \pm 7.9$  to 2017-2019:  $17.0 \pm 23.1$ ;  $p = 0.03$ ) increased significantly, whereas the in-hospital mortality, length of ICU stay and complication rates didn't, nor did AAA anatomy. Upon multivariate analysis, annual number of OAR and any additional anastomosis significantly influenced procedure time, trainee involvement, for example, did not. Hospital length-of-stay depended on patient age ( $p = 0.002$ ), complication rates ( $p < 0.0001$ ) and procedure time ( $p = 0.006$ ).

**CONCLUSION:** Mortality and complication rates for OAR have remained low and constant. With the increase of EVAR, the absolute number of OARs has decreased significantly. However, the total procedure time has increased and depends significantly on the annual number of OARs in total and per surgeon. This might influence outcome parameters and should be implanted in future surgical education. (J Surg Ed 000:1–11. © 2022 Association of Program Directors in Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.)

**KEY WORDS:** Abdominal Aortic Aneurysm, AAA, open repair, aortic morphology

**COMPETENCIES:** Patient Care, Professionalism, Practice-Based Learning and Improvement

Funding: A one-year license of EndoSize® (Therenva) was acquired for a different project funded by the German Heart Foundation (Dt. Herzstiftung) with a grant given to A Busch (F/46/18).

Correspondence: Inquired to Albert Busch, Department for Vascular and Endovascular Surgery Technical University Munich, Ismaninger Str 22 81675 Munich Germany, Munich Germany; e-mail: [albert.busch@uniklinikum-dresden.de](mailto:albert.busch@uniklinikum-dresden.de)

## INTRODUCTION

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is the pathologic enlargement of the, mostly, infrarenal aorta, holding the risk of eventual rupture.<sup>1</sup> Hence, aortic repair upon a reasonable diameter threshold is recommended.<sup>2,3</sup>

The current technique of open aortic repair (OAR) for AAA has been developed in the 1950s by Charles Dubost and rapidly been advanced by Denton Cooley and Michael DeBakey with 30-day-mortality rates of < 5%.<sup>4,5</sup> After the first description of a successful endovascular aortic repair (EVAR) by Nikolay Volodos and later Julio Palmaz and Juan Parodi in the late 1980s, this technique has rapidly accelerated and gained broad clinical appliance.<sup>6,7</sup> Ever since, a variety of large-scale clinical studies demonstrated a survival benefit for EVAR over OAR with 30-day-mortality rates of < 1%.<sup>8,9</sup> However, this early survival benefit is lost after 3-7 years of follow-up due to secondary AAA expansion and the need for aortic re-interventions.<sup>2</sup>

Since procedural safety is decisive for asymptomatic AAA repair, many centers and countries have adopted an endovascular first approach and the frequency of EVAR outnumbered OAR by far.<sup>10-12</sup> In Germany, for example, in 2016 almost 80% of patients with intact (i)AAA received EVAR.<sup>13</sup> International guidelines specifically recommend EVAR over OAR for intact AAA (iAAA) whenever anatomically suitable, however, still emphasize the role of OAR i.e. for younger patients.<sup>2,3</sup>

The declining routine in OAR has raised the question whether this specific expertise might be lost in younger generations of vascular surgeons and whether this might influence patient outcomes.<sup>14-16</sup> Especially, since a clear association between hospital volume, individual surgeon case volume and outcome exists, driving the debate for centralization.<sup>13,17,18</sup>

Additionally, morphologic features for uncomplicated OAR, are also the prerequisite for an easy EVAR procedure, such as aortic neck length, diameter, angulation, calcification, tortuosity or additional iliac aneurysms.<sup>19-21</sup> However, it is unknown how the morphology for OAR in infra-/juxtarenal AAA changed in these last decades and if this might influence the outcome of OAR in the modern EVAR era. Given that most anatomically suitable patients receive EVAR, one would hypothesize that morphology for OAR has become increasingly complex and left to experienced surgeons.

We therefore aimed to analyze patient, procedure and outcome characteristics of OAR over a 15-year period at a third level university hospital. Additionally, we investigate AAA morphologies regarding their anatomical complexity and evaluate whether these parameters influence short-term outcomes of OAR.

## PATIENTS AND METHODS

### Consecutive Patient Cohort

All patients operated for AAA between January 1, 2005 and December 31, 2019 were identified from a prospective aortic database. Patients were scheduled for OAR or EVAR based on EVAR suitability (neck length >10mm), individual patient risk and surgeon or patient preference. The department is embedded in a university hospital in central Munich, Germany. The Head of the Department has not changed during this observational period (HHE).

The local ethics committee of the Medical Faculty of the Technical University Munich approved the patient data acquisition (576/18S). All patient data was irreversibly anonymized from our aortic database for all analyzes presented in this study. Thus, the study is in concordance with the Declaration of Helsinki.

### Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion criteria for this study were all consecutively treated intact infra- (neck length >10mm) or juxtarenal AAA including non-ruptured, however, symptomatic patients (local pain).<sup>2</sup> Penetrating aortic ulcers (PAU) were also included as iAAA and classified according to their infra- (neck length >10mm) or juxtarenal localization. All patients had a preoperative CT-Angiography (CTA) (<2 months) with small slice thickness (mean 1-3mm). All patients were >18 years old.

Suprarenal and pararenal AAA (including the orifices of the renal arteries) and ruptured AAAs were excluded from this analysis.

### Data Acquisition

Data were obtained retrospectively from the department's aortic database, electronic patient records and outpatient follow-up examinations. Patient demographics and comorbidities (age, gender, arterial hypertension, smoking status, peripheral arterial disease, coronary artery disease, hyperlipidemia, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, renal insufficiency, and obesity) were retrieved.

### Primary and Secondary Outcome Parameters

The primary outcome parameters were: in-hospital mortality rate, surgical and medical complication rates, time on ICU and length of hospital stay and their respective change during the observation period.

Secondary parameters were operative procedure details, AAA anatomy and individual surgeon caseload and their respective change over time.

## Definitions

Surgical complications: surgical site infection (SSI), post-operative leg ischemia, surgical bleeding and bowel ischemia requiring resection.

Medical complications: urinary tract infection, acute renal failure (post-procedural new impairment or deterioration of KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) stage of renal function), transient ischemic colitis, myocardial infarction, stroke, lung edema and pneumonia along with others (only occurring once or twice: systemic inflammatory response syndrome, pancreatic fistula, chyle fistula, spinalis-anterior syndrome, deep venous thrombosis, bowel paresis).

Operative procedure details: tube vs. bifurcated graft, the number of additional anastomosis (i.e. re-insertion of inferior mesenteric artery, external/internal iliac artery, (accessory) renal artery), retroperitoneal vs. trans-abdominal incision (evidence-based a more frequent use of the retroperitoneal use approach was implemented)<sup>3</sup>, procedure time (incision to closure), initial suprarenal clamping for proximal anastomosis (left to surgeon's discretion), renal cold perfusion (advocated to be used whenever reasonable);

If not indicated by the anatomic details of the AAA, the type of graft used and the level of clamping was left to the discretion of the operating surgeon. A policy to use retroperitoneal over trans-abdominal incision wherever possible and to apply renal cold perfusion during suprarenal clamping was established during the observational period.

## AAA Anatomy: s. Section Below

Routine/Training case and individual surgeon caseload: Operations were either performed by an experienced vascular surgeon or an advanced resident in his/her last year of training under permanent guidance of an experienced surgeon. Every surgeon without board certification as a vascular surgeon was considered a trainee. After board certification, OARs performed in the following year were considered routine cases, otherwise training cases. In Germany, a board for vascular surgery was introduced before the observation period.

## Semi-Automated Morphologic Aortic Analysis

The morphologic analysis was performed semi-automatically with Endosize© (Therenva), a software for clinical assessment of AAAs as well as for EVAR planning (<https://www.therenva.com/endosize>) as previously described and validated by others.<sup>22,23</sup> CTAs of all patients at the time of OAR were imported. The analysis was performed according to the manufacturer's instructions and based on previous studies.<sup>23</sup> Briefly, defined setpoints (P1: thoracic aorta, P2: aorta at lowest renal,

P3: beginning of aneurysm, P4: aortic bifurcation, P5/P6: iliac bifurcation left/right and P7/P8: inguinal ligament left/right) had to be manually entered in the CTA. Then, a centerline was calculated and warranted verification or eventual manual adjustment before continuation.

Based on the setpoints and the centerline, the suprarenal to infrarenal neck angulation ( $\alpha$ ), the infrarenal neck to AAA angulation ( $\beta$ ) and the maximum diameter was calculated (Fig. 2A).<sup>22,23</sup> The neck length and proximal and distal neck diameter were calculated from the lowest renal artery to the beginning of the aneurysm. Neck calcification and neck thrombus cannot be assessed in a reliable way.<sup>20</sup> The aortic tortuosity index is calculated from the centerline to direct "raceline" distance ratio from the lowest renal artery to the aortic bifurcation.<sup>20</sup> Equally, the distance from the aortic bifurcation to the inguinal ligament defines the iliac tortuosity index.

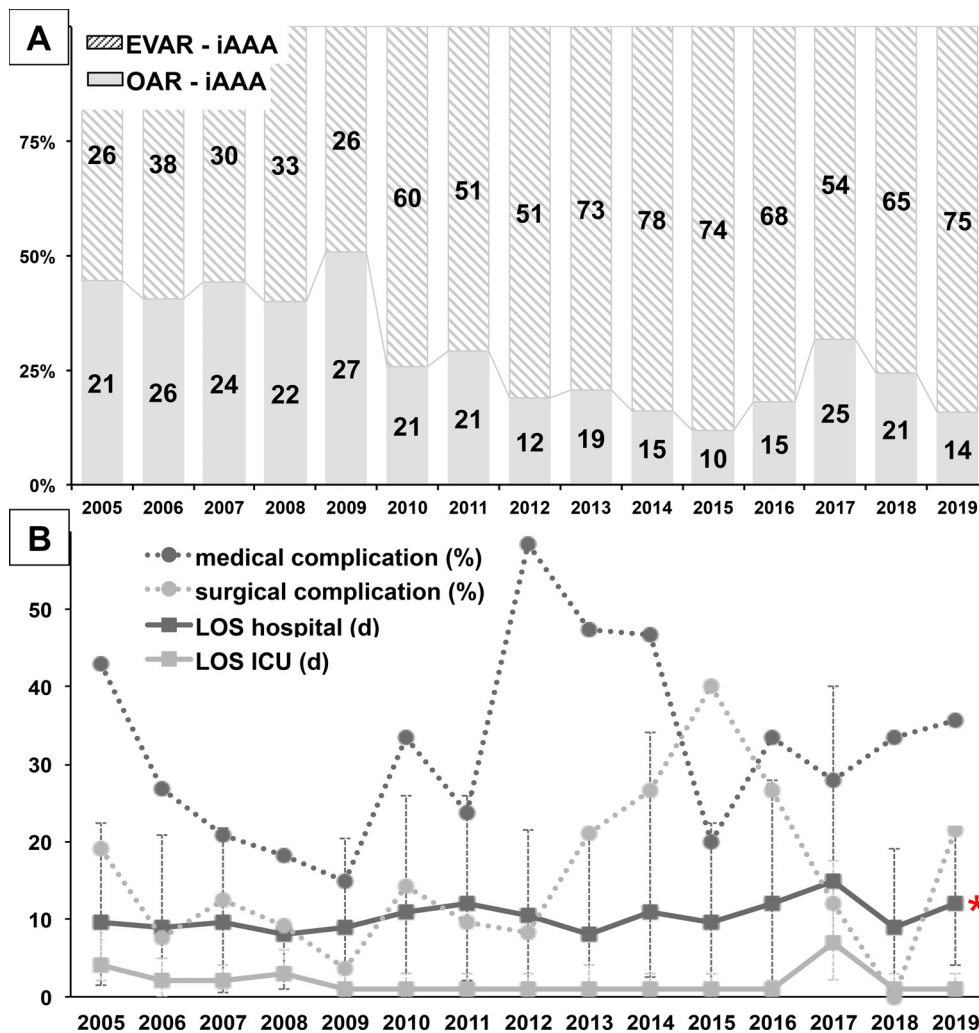
For every data set, it was individually noted if the patient had an iliac aneurysm (>20mm common iliac diameter). 2 examiners per patient did the analysis and consensus was obtained upon differences in measurements.

## Statistics and Figure Composition

For categorical variables absolute numbers and percentages, for continuous variables median values and first (25%) and third (75%) quartiles (IQR) are given. Trends for categorical variables were tested by the Cochran-Armitage test and Chi-squared test for absolute numbers in 5 groups of 3 years. For continuous variables the Pearson correlation coefficient was used. Anatomical and procedural details, as well as outcomes for procedures on juxta- vs infrarenal aneurysms were compared using t test for continuous and chi square test for discrete variables. To analyze different influences on procedure time and length of hospital stay univariate and multivariate linear regression was used. To verify a correlation between procedure time and outcome parameters (medical/surgical complications, length of stay, length on ICU), Pearson's correlation coefficient (PC) was used. Linear regression was used to determine the effect size (ES) of procedure time on the mentioned outcomes. The R version 3.6.0 was used for the analysis and significance level was set at  $\alpha = 0.05$ . No power analysis was performed due to a lack of existing literature.

## RESULTS

293 consecutive patients were treated for iAAA by OAR in the 15-year period from 2005-2019 (Fig. 1A, Table 1). In the same time period altogether 802 patients were treated by EVAR, with a steady decline of the OAR/EVAR ratio from 44.6% in 2005 to 15.7% in 2019 (Fig. 1A).



**FIGURE 1.** (A) Annual numbers of OAR and EVAR for intact (i)AAA from 2005-2019. (B) Outcome parameters for iAAA OAR from 2005-2019. Medical and surgical complications rates of total patients treated (%) and length of stay (LOS) on intensive care unit (ICU) and hospital are given in days (d, median, IQR) (\* =  $p < 0.05$ ).

Statistically, the absolute number of OARs decreased significantly by approx. 0.5 cases/year ( $p = 0.02$ ) (Suppl Fig 1A). The comorbidities and demographics of patients receiving OAR did not change over time, except for a higher number of smokers and less patients with COPD (Table 1).

For detailed morphologic analysis a semi-quantitative approach was used to measure AAA anatomic details (Fig. 2A). Here, no significant time trends were noted (Table 1). Specifically, the AAA infrarenal neck length (overall  $20.1 \pm 5.2$ mm), the proportion of juxtarenal AAAs (40.6%) and the rate of concomitant iliac aneurysm (16.7%) did not show a significant change during the observation period (Table 1).

Regarding patient outcomes, the length of hospital stay increased significantly ( $p = 0.03$ ), whereas the length on intensive care unit (ICU), the medical and

surgical complication rates and the in-hospital mortality (overall 2.0%; 6/293) did not change (Table 2, Fig. 1B).

On the other hand, OAR surgical procedure details evolved over time. Whereas the extent of reconstruction (proportion of tube grafts and necessity of additional anastomosis) were similar, the use of a retroperitoneal access increased significantly (Table 3, Suppl. Table 2). Most notably, the frequencies of suprarenal clamping ( $n = 60$ ; 20.5%) and renal cold perfusion ( $n = 19$ ; 6.5%) increased significantly. Additionally, the procedure time also increased significantly over the last 15 years (4.9min/year upon linear regression;  $p = 0.0001$ ). The overall mean procedure time was  $234.0 \pm 17.2$ min (Fig. 2C, Table 3, Suppl. Fig. 1B). For detailed comparison of infra- vs. juxtarenal reconstructions s. Suppl. Table 2.

The majority of cases, especially juxtarenal ones, were routine operations performed by experienced vascular

**TABLE 1.** Patient characteristics and AAA anatomic details.

	Total	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	p	Trend
Number (N)	293	71	70	52	40	60	0.02	↓
asymptomatic n (%)	257 (87.7)	68 (95.8)	58 (82.9)	44 (84.6)	31 (77.5)	56 (93.3)	0.51	↔
symptomatic n (%)	36 (12.3)	3 (4.2)	12 (17.1)	8 (15.4)	9 (22.5)	4 (6.7)	0.51	↔
Demographics								
Age (yr, median, IQR)	69 [63,74]	68 [65,75]	69 [62,73]	67 [62,73]	68 [61,72]	70 [63,74]	0.45	↔
Male n (%)	251 (85.7)	63 (88.7)	63 (90.0)	44 (84.6)	29 (72.5)	52 (86.7)	0.19	↔
Comorbidities								
Hypertension n (%)	236 (80.5)	57 (80.3)	54 (77.1)	40 (76.9)	33 (82.5)	52 (86.7)	0.27	↔
Smoking n (%)	219 (74.7)	38 (53.5)	57 (81.4)	42 (80.8)	28 (70.0)	54 (90.0)	0.0001	↑
PAOD n (%)	50 (17.1)	5 (7.04)	14 (20.0)	13 (25.0)	11 (27.5)	7 (11.7)	0.29	↔
CAD n (%)	127 (43.3)	26 (36.6)	32 (45.7)	23 (44.2)	20 (50.0)	26 (43.3)	0.39	↔
Hyperlipidemia n (%)	189 (64.5)	41 (57.7)	50 (71.4)	25 (48.1)	29 (72.5)	44 (73.3)	0.12	↔
Diabetes n (%)	52 (17.7)	16 (22.5)	14 (20.0)	8 (15.4)	5 (12.5)	9 (15.0)	0.15	↔
COPD n (%)	74 (25.3)	40 (56.3)	14 (20.0)	9 (17.3)	5 (12.5)	6 (10.0)	0	↓
Renal insufficiency n (%)	57 (19.5)	14 (19.7)	13 (18.6)	14 (26.9)	7 (17.5)	9 (15.0)	0.55	↔
BMI (mean±SD)	26.2±2.9	26.7±3.0	26.2±4.8	26.4±4.1	24.9±3.4	26.5±3.6	0.90	↔
AAA anatomic details								
neck length (mm, mean±SD)	21.8±17.7	22.3±14.8	25.1±22.1	16.6±14	17.0±17	25.0±16.9	0.83	↔
infrarenal AAA n (%)	174 (59.4)	48 (67.6)	44 (62.9)	22 (42.3)	18 (45.0)	42 (70.0)	0.56	↔
juxtarenal AAA n (%)	119 (40.6)	23 (32.4)	26 (37.1)	30 (57.7)	22 (55.0)	18 (30.0)	0.56	↔
diameter (mm, mean±SD)	24.4±4.0	24.0±3.5	24.4±4.4	24.3±3.2	24.7±5.0	24.9±3.7	0.18	↔
α angle (°, mean±SD)	20.1±15.9	18.5±12.0	20.7±20.7	21.3±20.7	18.1±7.9	21.7±12.1	0.64	↔
β angle (°, mean±SD)	34.7±16.6	36.7±16.8	33.3±16.9	32.5±17.5	34.2±14.1	36.2±16.3	0.94	↔
AAA Diameter (mm, mean±SD)	58.1±11.3	57.4±9.8	57.6±9.5	60.0±13.1	55.5±9.3	59.7±13.9	0.35	↔
iliac + uni-iliac aneurysm n (%)	30 (10.2)	8 (11.3)	6 (8.6)	7 (13.5)	4 (10.0)	5 (8.3)	0.72	↔
+ bi-iliac aneurysm n (%)	19 (6.5)	4 (5.6)	3 (4.3)	3 (5.8)	5 (12.5)	4 (6.7)	0.38	↔
length right (mm, mean±SD)	60.2±20.0	59.5±19.0	63.5±16.8	60.9±24.9	62.9±16.2	54.8±20.6	0.20	↔
length left (mm, mean±SD)	60.5±20.9	59.7±23.3	66.5±8.6	59.0±24.2	58.7±17.4	57.3±17.8	0.16	↔
aortic tortuosity index (mean)	1.11±0.1	1.11±0.1	1.11±0.1	1.1±0.1	1.11±0.1	1.11±0.1	0.89	↔
iliac tortuosity index (mean)	1.33±0.2	1.34±0.2	1.3±0.1	1.35±0.2	1.3±0.2	1.35±0.2	0.67	↔

CAD, coronary artery disease, COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OAR, open aortic repair, PAOD, peripheral arterial occlusive disease; Renal insufficiency = creatinine > 1.2mg/dL; BMI, body mass index; tests performed: Person correlation coefficient for continuous/ Cochran–Armitage test for trend for discrete variables, p-values < 0.05 are highlighted in bold; p = 0 means  $p < 2e^{-16}$

surgeons (n = 240/293; overall: 81.9%, juxtarenal: 87.4%) (Suppl. Table 1/2). The overall number of training cases was low (n = 53). The only significant time trend was seen for a decreasing individual annual surgeon caseload from 3.3 annual OARs in 2005 to 2.3 procedures in 2019 (p = 0.01) (Suppl. Table 1, Suppl. Fig. 1C/D). On average, 4.5 surgeons and 1.7 trainees performed OARs per year.

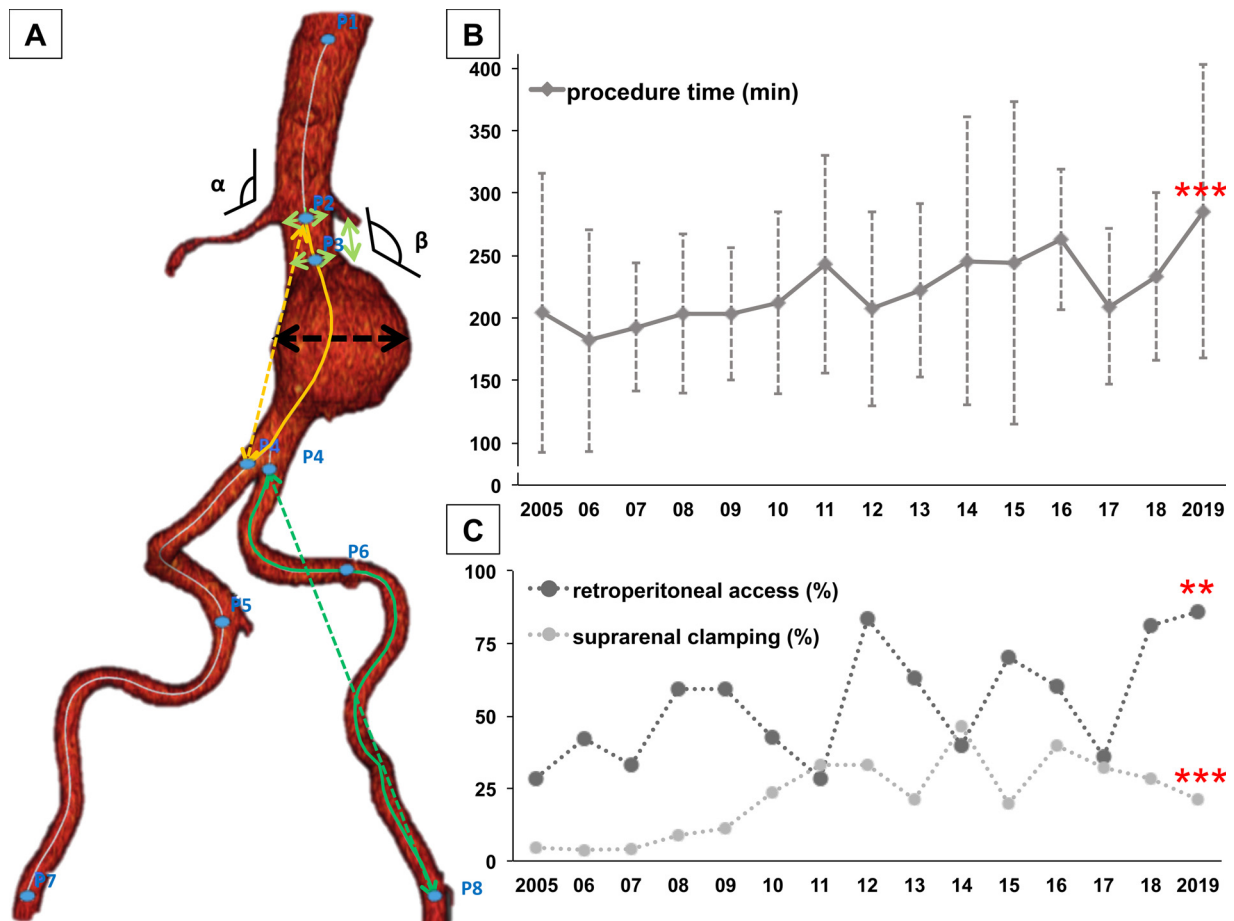
Hospital-stay and procedure time were the 2 dependable items in our analysis showing significant change over time (Table 2, and 3). Thus, we performed a uni- and multivariate analysis to identify confounding variables for both. Naturally, the necessity for suprarenal clamping was increased with shorter neck length and bigger AAA diameter (Suppl. Fig.3).

Regarding procedure time, a clear prolongation of approximately 30 minutes was observed, per additional anastomosis (Table 4). Procedure time in 36 symptomatic patients (12.3%, neck length: 19.5 ± 17.0mm, suprarenal clamping: 7/36) was on average 19 minutes

shorter, yet not significantly different from asymptomatic cases (Table 4). More extensive surgical dissection (i.e. for suprarenal clamping or renal cold perfusion) and AAA anatomic details had no significant influence. We also found a significant decline in procedure time per annual OAR performed (Table 4, Suppl. Fig 2). Whether an operation was performed by an experienced surgeon or assisted to a trainee did not alter the procedure time. However, the annual caseload per surgeon did in the univariate analysis.

Regarding the duration of hospital stay, patient age, more comorbidities and the occurrence of medical or especially surgical complications significantly prolonged hospitalization (Table 5). Interestingly, patients with retro-peritoneal access could be discharged earlier. There was a small, but consistent and significant influence of procedure time on the time in hospital, but also for the time on ICU and the occurrence of complications (Table 5, Suppl. Fig. 2).





**FIGURE 2.** Pictogram of AAA anatomic details measurements. (A) 3D reconstruction of infrarenal AAA including a centerline (white) created with Endosize© by including defined set points (P1-P8, blue) according to the user manual (suparenal to infrarenal neck angulation  $\alpha$ , infrarenal neck to AAA angulation  $\beta$ ). The neck length and proximal and distal neck diameter are calculated at P2 and P3. The tortuosity indexes are calculated from the “centerline to raceline” distance ratio for the aorta (yellow) and the iliac arteries (green). (B) OAR procedure time (mean $\pm$ SD). (C) The annual percentage of retroperitoneal access and of the necessity for suparenal clamping. (\*\* =  $p < 0.01$ ; \*\*\* =  $p < 0.001$ ).

**TABLE 2.** OAR outcomes.

	Total	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	p	Trend
Outcome								
ICU-stay (d, median, IQR)	2[1;3]	2[1;4]	2[1;3]	1[1;2]	1[1;2]	2[1;7]	0.11	↔
Hospital-stay (d, median, IQR)	10[8;14]	9[8;12]	9[8;13]	11[8;13]	11[9;16]	10[8;16]	0.03	↑
Surgical complication n (%)	40 (13.7)	9 (12.7)	6 (8.6)	7 (13.5)	12 (30.0)	6 (10.0)	0.41	↔
SSI n (%)	22 (7.5)	7 (9.9)	2 (2.9)	4 (7.7)	5 (12.5)	4 (6.7)	0.89	↔
Leg ischemia n (%)	12 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.3)	2 (3.8)	5 (12.5)	1 (1.7)	0.40	↔
bleeding n (%)	10 (3.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.8)	2 (5.0)	4 (4.6)	0.05	↔
bowel ischemia n (%)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.7)	0.31	↔
Medical complication n (%)	91 (31.1)	21 (29.6)	15 (21.4)	21 (40.4)	14 (35.0)	20 (33.3)	0.26	↔
urinary tract infection n (%)	9 (3.1)	2 (2.8)	2 (2.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (5.0)	0.71	↔
acute renal failure n (%)	19 (6.5)	7 (9.9)	5 (7.1)	2 (3.8)	3 (7.5)	2 (3.3)	0.16	↔
transient ischemic colitis n (%)	8 (2.7)	3 (4.2)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (5.0)	0.73	↔
myocardial infarction n (%)	10 (3.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	4 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.3)	0.86	↔
stroke n (%)	3 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0.31	↔
lung edema n (%)	14 (4.8)	2 (2.8)	4 (5.7)	2 (3.8)	5 (12.5)	1 (1.7)	0.78	↔
pneumonia n (%)	26 (8.9)	0 (0.0)	2 (2.9)	10 (19.2)	7 (17.5)	7 (11.7)	0.0009	↑
other n (%)	21 (7.2)	5 (7.0)	4 (5.7)	6 (11.5)	2 (5.0)	4 (6.7)	0.97	↔
in-hospital mortality n (%)	6 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.9)	1 (2.5)	2 (3.3)	0.39	↔

OAR, open aortic repair; ICU, intensive care unit; IQR, inter quartile range; tests performed: Person correlation coefficient for continuous/ Cochran–Armitage test for trend for discrete variables, p-values < 0.05 are highlighted in bold.

**TABLE 3.** OAR Procedure Details.

	Total	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	p	Trend
OAR procedure details								
tube graft n (%)	179 (61.1)	48 (67.6)	46 (65.7)	29 (55.8)	20 (50.0)	36 (60.0)	0.13	↔
Y graft n (%)	114 (38.9)	23 (32.4)	24 (34.3)	23 (44.2)	20 (50.0)	24 (40.0)	0.13	↔
Reinsertion any n (%)	40 (13.7)	7 (9.9)	8 (11.4)	12 (3.8)	6 (15.0)	7 (11.7)	0.55	↔
Trans n (%)	142 (48.5)	46 (64.8)	32 (45.7)	24 (46.2)	18 (45.0)	22 (36.7)	0.003	↓
Retro n (%)	151 (51.5)	25 (35.2)	38 (54.3)	28 (53.8)	22 (55.0)	38 (63.3)	0.003	↑
procedure time (min, mean±SD)	234.0±17.2	192.2±87.5	206.0±63.5	227.1±80.8	251.9±103	235.6±88.2	0.0001	↑
suprarenal clamping n (%)	60 (20.5)	3 (4.2)	10 (14.3)	15 (28.8)	15 (37.5)	17 (28.3)	0	↑
renal cold perfusion n (%)	19 (6.5)	2 (2.8)	2 (2.9)	3 (5.8)	4 (10.0)	8 (13.3)	0.005	↑

Tests Performed: Person Correlation Coefficient For Continuous/ Cochran–Armitage Test For Trend For Discrete Variables, p-Values < 0.05 Are Highlighted In Bold; p = 0 Means p < 2e<sup>-16</sup>.

**TABLE 4.** Uni- and Multivariate Analysis on Procedure Time.

Procedure time analysis	Univariate		Multivariate	
	Regression coefficient (Δmin)	p-value	included	Regression coefficient (Δmin) p-value
Number (N)				
annual cases (+1 OAR)	-4.09	0.0002	x	-3.79 0.007
Symptomatic (vs. Asymptomatic)	-18.70	0.23		
Demographics				
Age (+1 a)	-0.55	0.42		
Male (vs. Female)	1.19	0.94		
Comorbidities				
>2	27.45	0.01		
BMI ≥ 30	33.63	0.12		
AAA anatomic details				
neck				
neck length (+1 mm)	-0.58	0.046	x	0.24 0.53
juxtarenal (vs. infrarenal)	33.45	0	x	22.09 0.13
neck diameter (+1 mm)	0.95	0.46		
alpha angulation (+1°)	0.30	0.35		
beta angulation (+1°)	-0.07	0.81		
AAA diameter (+1 mm)	0.75	0.10	x	0.75 0.08
iliac				
+ uni-iliac aneurysm	22.08	0.19		
+ bi-iliac aneurysm	64.69	0.002	x	33.69 0.10
length right (+1 mm)	0.14	0.59		
length left (+1 mm)	-0.25	0.32		
aortic tortuosity index (+0.1)	8.57	0.90		
iliac tortuosity index (+0.1)	-17.45	0.56		
OAR procedure details				
Y graft (vs. tube graft)	45.10	0	x	32.52 0.002
any add anastomosis	55.32	0.0002	x	34.29 0.02
1 add anastomosis	43.82	0.004		
2 add anastomosis	78.65	0.10		
3 add anastomosis	212.32	0.01		
4 add anastomosis	219.32	0.009		
retro- (vs. transabdominal) access	-19.60	0.054	x	-7.25 0.46
suprarenal clamping	43.74	0.0005	x	20.91 0.16
renal cold perfusion	75.64	0.0004	x	36.39 0.13
Surgeon details				
routine case (vs. training)	-16.24	0.217		
Annual caseload				
surgeon (+1 OAR)	-9.20	0.009	x	2.05 0.64

p < 0.05 = Significant, Highlighted in Bold; p = 0 Means p < 2e<sup>-16</sup>.

**TABLE 5.** Uni- and Multivariate Analysis on Hospital Stay.

hospital stay analysis	univariate		multivariate		
	Regression coefficient ( $\Delta$ days)	p-value	included	Regression coefficient ( $\Delta$ days)	p-value
Number (N)					
annual cases of OAR +1	0.03	0.85			
Symptomatic (vs. Asymptomatic)	1.41	0.56			
Demographics					
Age (+1 a)	0.45	1.7e-05	x	0.31	0.002
Male (vs. Female)	-2.08	0.36			
Comorbidities					
>2	1.13	0.51			
BMI $\geq$ 30	-5.63	0.11			
Outcome					
ICU stay (+1 d)	1.55	1.38e-09	x	1.19	2.43e-07
Surgical Complication	10.25	5.61e-06	x	7.38	0.0005
Medical complication	7.45	1.09e-05	x	3.88	0.01
in-hospital mortality (yes vs no)	-5.77	0.31			
AAA anatomic details					
neck neck length (+1 mm)	-0.01	0.74			
juxtarenal (vs. infrarenal)	-0.38	0.82			
AAA diameter (+1 mm)	0.007	0.92			
iliac + uni-iliac aneurysm	-1.80	0.49			
+ bi-iliac aneurysm	3.14	0.33			
OAR procedure details					
Y graft (vs. tube graft)	1.31	0.42			
any add anastomosis	0.89	0.70			
retro- (vs. transabdominal) access	-3.32	0.04	x	0.55	0.71
Procedure Time +1 min	0.03	0.0003	x	0.02	0.006
Suprarenal clamping	3.73	0.058			
renal Cold Perfusion	1.40	0.67			
Surgeon details					
routine case (vs. training)	-3.95	0.056			
Annual caseload					
surgeon (+1 OAR)	-0.78	0.16			

p < 0.05 = Significant, Highlighted in Bold; p = 0 Means p < 2e<sup>-16</sup>.

## DISCUSSION

This analysis of 293 patients with iAAA receiving OAR in a high-volume center with an endovascular first policy, showed that the measurable AAA anatomic details and clinical outcomes remained stable over 15 years. However, the procedure time and the hospital length of stay increased significantly alongside the decreasing frequency of OAR (Tables 2,3, Fig. 1/2).

These single-center observations are in-line with the situation all over Germany, where the incidences of OAR show similar trends.<sup>24</sup> The overall mortality rate for iAAA was 2.0% and is to be considered as very low (Table 2). The overall mortality for OAR in Germany between 2005 to 2013 is described to be 5.3%, but highly dependent on the annual hospital volume.<sup>25</sup> Our center ranges among the highest volume hospitals, for which OAR mortality was described to be 4.5% (caseload of >30 total AAA cases/year) (Fig. 1A).<sup>26</sup>

A recent analysis of German quality assurance data from 1999 to 2010, demonstrated that complications of OAR were increasing in a cohort of 36,594 patients from 201 hospitals. However, mortality remained stable at 3.7%. The authors assumed, that increasing complications might be associated with more challenging anatomies, which were, however, not in that registry.<sup>27</sup> In the present analysis we could not confirm a change in AAA anatomic details of patients receiving OAR in our observation period (2005-2019), not including neck calcification and local thrombus coverage (Table 1). However, the increased need for suprarenal clamping indicates that these parameters, usually left to the surgeons discretion upon dissection might be important – yet affecting endovascular planning in the same way (Table 1).<sup>20,21,23</sup> We observed stable rates of medical and surgical complications, especially comparing infra- vs. juxtarenal reconstructions (Table 2, Suppl. Table 2).

The increase of procedure time shown here, together with stable anatomic details of operated AAA surely raises the question of adequate training possibilities for surgeons, and especially surgeons in training (Suppl. Fig.1, Suppl. Table 1). Evidence for a volume-outcome effect in AAA surgery is overwhelming.<sup>25,28-30</sup> However, little is known about the true benefit, possible centralization might have, especially for training purposes. In the Medicare population, the exposure of senior vascular trainees was shown to have fallen dramatically to <3 annual procedures.<sup>15,31</sup> In the UK, centralization did show a positive effect on OAR outcomes, going along with a centralized vascular training curriculum.<sup>32</sup> Positive clinical outcomes have also been reported from Catalonia.<sup>33</sup> Thus, we observed a clear effect of surgeon annual caseload on procedure time (Table 4). This is all the more crucial since the need for more complex procedures for i.e. late conversion after EVAR due to endoleaks or aortic graft infections is on the rise.<sup>19</sup>

In Germany, discussions towards structural changes regarding the provision of AAA care are ongoing.<sup>13</sup> In our study, the number of annual procedures has been shown to influence OAR procedure time significantly upon multivariate corrections for anatomical and procedural details and thus suggests a direct training/exposure effect (Table 4, Suppl. Table 1). Also, increasing procedure time was an independent risk factor for prolonged hospital stay (Table 4). Yet, in-hospital mortality is not affected, other outcome parameters might be, as shown by others, too (Table 2, Suppl. Fig 2).<sup>34</sup> Shirasu et al. have identified a total caseload of 30 OAR procedures for trainees to achieve similar procedure times to an experienced vascular surgeon.<sup>35</sup> DiDato et al. and others have demonstrated that trainee involvement in OAR and EVAR did not affect the clinical outcome, yet prolonged procedure time.<sup>36,37</sup> In our analysis, trainee or routine case did influence procedure time or hospital stay significantly (Tables 4,5). Naturally, training in OAR is ongoing after board certification and the definition of routine and trainee cases might rather depend on the number of cases operated by the respective vascular surgeon. Hence, specialty training might also need to be restructured and might even have to be planned on a European level.<sup>16,38</sup> Furthermore, simulator training and vascular workshops might help to improve surgical skills in OAR as shown for EVAR.<sup>39-41</sup> The validity of simulator-based training has been proven recently.<sup>42</sup>

## CONCLUSION

Despite excellent mortality rates for OAR on iAAA, even in a high-volume center, the number of these procedures is declining, leaving even less cases for surgical trainees.

The measured anatomic and procedural details have not significantly changed, however, the more frequent need for suprarenal clamping suggests more complex aneurysm necks or an increased need for definitive neck control. Concordantly, the average procedure time increased over the last 15 years. This might influence complication rates and hospital length of stay, and depends on the annual caseload – but not trainee involvement. These results should be incorporated in future training expertise.

## CONFLICT OF INTERESTS

All participating authors declare no conflicting interests for this manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are very grateful for the valuable help of Mohamed Benziane, Raimondo Vitiello and Anne Landreau from Therenva introducing the software and its many features to us. Also medical student Andreas Speth helped with EndoSize® measurements.

## REFERENCES

1. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat rev. Cardiol.* 2011;8:92-102.
2. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, et al. Editor's choice - european society for vascular surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery. official J Euro Soc Vasc Surg.* 2019;57:8-93.
3. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. *North Am Chapter.* 2018;67:2-77. e72.
4. Livesay JJ, Messner GN, Vaughn WK. Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute. *Texas heart institute journal /from the texas heart institute of st. luke's episcopal hospital. Texas Children's Hospital.* 2005;32:130-134.
5. Debaek ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr., Royster TS, Abbott WP. Aneurysm of abdominal aorta analysis of results of graft replacement therapy

- one to eleven years after operation. *Ann surg.* 1964;160:622-639.
6. Bobadilla JL. From Ebers to EVARs: a historical perspective on aortic surgery. *Aorta (Stamford)*. 2013;1:89-95.
  7. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:491-499.
  8. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2005;352:2398-2405.
  9. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. North Am Chapter.* 2011;53:1167-1173. e1161.
  10. Behrendt CA, Sedrakyan A, Riess HC, et al. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. North Am Chapter.* 2017;66:1704-1711. e1703.
  11. D'Oria M, Hanson KT, Shermerhorn M, et al. Editor's choice - short term and long term outcomes after endovascular or open repair for ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms in the vascular quality initiative. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59:703-716.
  12. Mani K, Bjorck M, Wanhainen A. Changes in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm disease in Sweden. *Br J Surg.* 2013;100:638-644.
  13. Trenner M SM, Busch A, Schmid V, Eckstein HH, Kuehnl A. The effects of minimum caseload requirements on management and outcome in abdominal aortic aneurysm repair—a secondary analysis of German DRG statistics data. *Deutsches Arzteblatt intl.* 2020;117:820-827.
  14. Kinio A, Ramsay T, Jetty P, Nagpal S. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery Declining institutional memory of open abdominal aortic aneurysm repair. North American Chapter; 2020.*
  15. Smith ME, Andraska EA, Sutzko DC, Boniakowski AM, Coleman DM, Osborne NH. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. North Am Chapter.* 2020;71:1371-1377.
  16. Gombert A, Jacobs MJ. Keep your knife sharp - an appeal for more education in open aortic surgery. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59:766.
  17. Scali ST, Arnaoutakis DJ, Neal D, et al. The association between surgeon case volume and years of practice experience with open AAA repair outcomes. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter; 2020.*
  18. Kassam AF, Lynch CA, Cortez AR, Vaysburg D, Potts JR 3rd, Quillin RC 3rd. Where has all the complexity gone? an analysis of the modern surgical resident operative experience. *J Surg Educ.* 2021;78:9-16.
  19. Fairman AS, Chin AL, Jackson BM, et al. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery The evolution of open abdominal aortic aneurysm repair at a tertiary care center. North American Chapter; 2020.*
  20. Bryce Y, Rogoff P, Romanelli D, Reichle R. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: vascular anatomy, device selection, procedure, and procedure-specific complications. *Radiographics.* 2015;35:593-615.
  21. Chisci E, Kristmundsson T, de Donato G, et al. The AAA with a challenging neck: outcome of open versus endovascular repair with standard and fenestrated stent-grafts. *J Endovasc Ther.* 2009;16:137-146.
  22. Kaladji A, Cardon A, Abouliatim I, Campillo-Gimenez B, Heautot JF, Verhoye JP. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. North Am Chapter.* 2012;55:1287-1295.
  23. Kaladji A, Lucas A, Kervio G, Haigron P, Cardon A. Sizing for endovascular aneurysm repair: clinical evaluation of a new automated three-dimensional software. *Ann Vasc Surg.* 2010;24:912-920.
  24. Kuehnl A, Erk A, Trenner M, Salvermoser M, Schmid V, Incidence Eckstein HH. Treatment and mortality in patients with abdominal aortic aneurysms- a secondary analysis of diagnosis-related groups (DRG) data from 2005-2014 *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:391-398.
  25. Trenner M, Kuehnl A, Salvermoser M, et al. Editor's choice: high annual hospital volume is associated

- with decreased in hospital mortality and complication rates following treatment of abdominal aortic aneurysms: secondary data analysis of the nationwide german drg statistics from 2005 to 2013. *Euro J vasc endovasc surg.* 2018;55:185-194.
26. Trenner M, Kuehnl A, Reutersberg B, Salvermoser M, Eckstein HH. Nationwide analysis of risk factors for in-hospital mortality in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2018;105:379-387.
  27. Trenner M, Haller B, Storck M, Reutersberg B, Kallmayer MA, Eckstein HH. Trends in patient safety of intact abdominal aortic aneurysm repair: german registry data on 36,594 procedures. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53:641-647.
  28. Holt PJ, Karthikesalingam A, Hofman D, et al. Provider volume and long-term outcome after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2012;99:666-672.
  29. Scali ST, Beck AW, Sedrakyan A, et al. Hospital volume association with abdominal aortic aneurysm repair mortality: analysis of the international consortium of vascular registries. *Circulation.* 2019;140:1285-1287.
  30. Zettervall SL, Schermerhorn ML, Soden PA, et al. The effect of surgeon and hospital volume on mortality after open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2017;65:626-634.
  31. Dua A, Koprowski S, Upchurch G, Lee CJ, Desai SS. Progressive shortfall in open aneurysm experience for vascular surgery trainees with the impact of fenestrated and branched endovascular technology. *J vasc surg.* 2017;65:257-261.
  32. Gray WK, Day J, Horrocks M. Editor's choice - volume-outcome relationships in elective abdominal aortic aneurysm surgery: analysis of the uk hospital episodes statistics database for the getting it right first time (GIRFT) Programme. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60:509-517.
  33. Tripodi P, Mestres G, Rimbau V. Vascular advisory committee - catalan health s. impact of centralisation on abdominal aortic aneurysm repair outcomes: early experience in catalonia. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60:531-538.
  34. Beiles CB, Walker S. Mortality after open aortic aneurysm surgery by Australasian surgeons trained in the endovascular era. *ANZ J Surg.* 2016;86:544-548.
  35. Shirasu T, Furuya T, Nagai M, Nomura Y. Learning curve analysis to determine operative requirements for young vascular surgeons learning open abdominal aortic aneurysm repair. *Circulat J.* 2019;83:1868-1875.
  36. DiDato S, Farber A, Rybin D, et al. Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery. *North Am Chapter.* 2016;63:16-22.
  37. Acheampong DO, Paul P, Guerrier S, Boateng P, Leitman IM. Effect of resident involvement on morbidity and mortality following thoracic endovascular aortic repair. *J Surg Educ.* 2018;75:1575-1582. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.10.011>. Epub 2020 Nov 14.
  38. Davidovic LB, Milloro R, Koncar I, Zlatanovic P. Open vascular surgery education: a need for the second step. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61:155-156.
  39. Maguire SC, Traynor O, Strawbridge J, O'Callaghan A, Kavanagh DO. A systematic review of simulation in open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2020;71:1802-1808. e1801.
  40. Robinson WP, Baril DT, Taha O, et al. Simulation-based training to teach open abdominal aortic aneurysm repair to surgical residents requires dedicated faculty instruction. *J Vasc Surg.* 2013;58:247-253. e241-242.
  41. Kendrick DE, Gosling AF, Nagavalli A, Kashyap VS, Wang JC. Endovascular simulation leads to efficiency and competence in thoracic endovascular aortic repair procedures. *J Surg Educ.* 2015;72:1158-1164.
  42. Nayahangan IJ, Lawaetz J, Strom M, et al. Ensuring competency in open aortic aneurysm repair - development and validation of a new assessment tool. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59:767-774.

## SUPPLEMENTARY INFORMATION

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.jsurg.2022.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2022.01.010).

## 6.5.2 Rupturrisiko und Morphologie während des AAA-Wachstums

Autoren:

**Zschäpitz, D.** Bohmann, B., Lutz, H., Eckstein, H. H., Reeps, C., Maegdefessel, L., Gasser.  
C. T., Busch, A.

Titel:

**Rupture risk parameters upon biomechanical analysis independently change from  
vessel geometry during abdominal aortic aneurysm growth**

im

**Journal of Vascular Surgery - Vascular Science**

2022

Bandnummer 4

Online veröffentlicht am 19.11.22

DOI: 10.1016/j.jvssci.2022.10.004.

# Rupture risk parameters upon biomechanical analysis independently change from vessel geometry during abdominal aortic aneurysm growth

David Zschäpitz, MD,<sup>a</sup> Bianca Bohmann, MSc,<sup>a</sup> Brigitta Lutz, MD,<sup>b</sup> Hans-Henning Eckstein, MD,<sup>a</sup> Christian Reeps, MD,<sup>b</sup> Lars Maegdefessel, MD, PhD,<sup>a</sup> Christian T. Gasser, PhD,<sup>c</sup> and Albert Busch, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Munich and Dresden, Germany; and Stockholm, Sweden

## ABSTRACT

**Objective:** The indication for abdominal aortic aneurysm (AAA) repair is based on a diameter threshold. However, mechanical properties, such as peak wall stress (PWS) and peak wall rupture index (PWRI), influence the individual rupture risk. This study aims to correlate biomechanical and geometrical AAA characteristics during aneurysm growth applying a new linear transformation-based comparison of sequential imaging.

**Methods:** Patients with AAA with two sequential computed tomography angiographies (CTA) were identified from a single-center aortic database. Patient characteristics included age, gender, and comorbidities. Semiautomated segmentation of CTAs was performed using Endosize (Therenva) for geometric variables (diameter, neck configuration,  $\alpha/\beta$  angle, and vessel tortuosity) and for finite element method A4 Clinics Research Edition (Vascops) for additional variables (intraluminal thrombus [ILT]), vessel volume, PWS, PWRI). Maximum point coordinates from at least one CTA 6 to 24 months before their final were predicted for the final preoperative CTA using linear transformation along fix and validation points to estimate spatial motion. Pearson's correlation and the *t* test were used for comparison.

**Results:** Thirty-two eligible patients (median age, 70 years) were included. The annual AAA growth rate was 3.7 mm (interquartile range [IQR], 2.25-5.44;  $P < .001$ ) between CTs. AAA (+17%;  $P < .001$ ) and ILT (+43%;  $P < .001$ ) volume, maximum ILT thickness (+35%;  $P < .001$ ),  $\beta$  angle (+1.96°;  $P = .017$ ) and iliac tortuosity (+0.009;  $P = .012$ ) increased significantly. PWS (+12%;  $P = .0029$ ) and PWRI (+16%;  $P < .001$ ) differed significantly between both CTAs. Both mechanical parameters correlated most significantly with the AAA volume increase ( $r = 0.68$  [ $P < .001$ ] and  $r = 0.6$  [ $P < .001$ ]). Changes in PWS correlated best with the aneurysm neck configuration. The spatial motion of maximum ILT thickness was 14.4 mm (IQR, 7.3-37.2), for PWS 8.4 mm (IQR, 3.8-17.3), and 11.5 mm (IQR, 5.9-31.9) for PWRI. Here, no significant correlation with any of the aforementioned parameters, patient age, or time interval between CTs were observed.

**Conclusions:** PWS correlates highly significant with vessel volume and aneurysm neck configuration. Spatial motion of maximum ILT thickness, PWS, and PWRI is detectable and predictable and might expose different aneurysm wall segments to maximum stress throughout aneurysm growth. Linear transformation could thus add to patient-specific rupture risk analysis.

**Clinical Relevance:** Abdominal aortic aneurysm rupture risk assessment is a key feature in future individualized therapy approaches for patients, since more and more data are obtained concluding a heterogeneous disease entity that might not be addressed ideally looking only at diameter enlargement. The approach presented in this pilot study demonstrates the feasibility and importance of measuring peak wall stress and rupture risk indices based on predicted and actual position of maximum stress points including intraluminal thrombus. (*JVS—Vascular Science* 2023;4:1-15.)

**Keywords:** Abdominal aortic aneurysm; Aneurysm growth; Finite element method; Rupture risk

From the Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich<sup>a</sup>; the Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department for Visceral-, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus and University Hospital, Technische Universität Dresden, Dresden<sup>b</sup>; and the Department of Engineering Mechanics, Royal Institute of Technology, Stockholm.<sup>c</sup>

A 1-year license of EndoSize (Therenva) and A4clinics Research Edition (Vascops) was acquired for a different project funded by the German Heart Foundation (Dt. Herzstiftung) with a grant given to A Busch (F/46/18).

Author conflict of interest: C.T.G. is the CEO of Vascops. The remaining authors report no conflicts.

Correspondence: Albert Busch, MD, PhD, Department for Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Technical University Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany (e-mail: [albert.busch@uniklinikum-dresden.de](mailto:albert.busch@uniklinikum-dresden.de)).

The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS-Vascular Science policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a conflict of interest.

2666-3503

Copyright © 2022 by the Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.jvsc.2022.10.004>



Abdominal aortic aneurysm (AAA) is the most frequent aneurysm disease with the inherent threat of rupture.<sup>1</sup> Despite very good clinical and patient-related outcomes for elective open or, most frequently, endovascular aortic repair, rupture is still associated with a considerable mortality and postoperative morbidity.<sup>2</sup>

Indications for elective aortic repair are based mostly on reaching a maximum transverse diameter threshold of 50 to 55 mm.<sup>3,4</sup> Additionally, fast growth, local symptoms, and eccentric configuration do influence clinical decision-making. However, approximately 1% to 2% of AAAs below the diameter threshold rupture, whereas some huge aneurysms remain intact over a patient's lifetime.<sup>5,6</sup>

The aneurysm wall and the underlying intraluminal thrombus (ILT) form a complex biological compartment characterized by cytokine production and the accumulation of neutrophil extracellular traps.<sup>7</sup> This finding might in part account for the constant aortic remodeling throughout AAA growth along with pathomechanisms inherent to the aneurysm wall.<sup>2,8</sup> Semiautomatic post-processing of computed tomography angiograms (CTA), such as through the finite element method (FEM) has been proposed to study the rupture risk of individual patients. The aneurysm is thought to rupture once the mechanical stress in the vessel wall exceeds the aortic wall strength.<sup>8,9</sup> Therefore, either the calculated peak wall stress (PWS) itself, or the maximum between wall stress and an estimated local wall strength, a ratio known as peak wall rupture index (PWRI), serve as rupture risk factors. Additionally, other morphological AAA characteristics, such as vessel volume, ILT, diameter, or vessel length, can be easily and reliably calculated based on segmentation of a patient's CTA.<sup>10</sup> Yet, the timely evolution of biomechanical and morphological properties along with aneurysm growth is largely unclear, and their association with eventual rupture remains unknown.<sup>9,11</sup>

We hypothesized that AAA growth based on diameter enlargement between two consecutive CTAs is accompanied by significant changes in biomechanical and geometrical characteristics. Additionally, we hypothesized that parameters such as PWRI, PWS, and ILT do not simply monotonously grow with aneurysm diameter and that their respective positions also changes with AAA growth. We, therefore, introduce a linear transformation-based comparison of the respective maximum point positions toward the in-depth study of AAA growth dynamics.

## METHODS

**Patient identification, inclusion criteria, and data acquisition.** Patients were retrospectively identified from our aortic database (January 1, 2005, to December 31, 2019) (Supplementary Fig 1). All patients were operated on the infrarenal or juxtarenal aorta (cut-off of >10 mm

## ARTICLE HIGHLIGHTS

- **Type of Research:** Modeling study
- **Key Findings:** Thirty-two patients with abdominal aortic aneurysm AAA with consecutive computed tomography angiographies were semiautomatically segmented for geometrical and biomechanical analysis to identify peak wall stress and rupture index. A linear transformation was used to predict maximum stress and luminal thrombus points during abdominal aortic aneurysm growth and measured their relative position change over the vessel wall.
- **Take Home Message:** The change of positions of maximum intraluminal thrombus thickness, peak wall stress, and peak wall rupture index is independent from most geometric aneurysm measurements during individual aneurysm growth and could thus be relevant for patient-specific rupture risk estimation.

neck length) for AAA by open surgical means during this time.<sup>3,10</sup>

Patient data were anonymized for further analysis. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 576/18 S).

We included all patients who had at least one CTA (CT1) 6 to 24 months before their final preoperative CTA (CT2).

Patients with postdissection aneurysms or connective tissue disease were excluded. Also, patients with inadequate CTA data ( $\geq 2.5$  mm slice thickness; unsuccessful segmentation in VASCOPS or Endosize, as discussed elsewhere in this article) were excluded. Owing to the low number of ruptured AAA cases meeting the inclusion criteria ( $n = 2$ , data not shown), ruptures were also excluded.

Data were obtained retrospectively from the department's aortic database. Patient demographics and comorbidities (age, gender, arterial hypertension, smoking status, peripheral arterial disease, coronary artery disease, hyperlipidemia, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, renal insufficiency, and obesity) were retrieved from electronic patient records and outpatient follow-up examinations.

**Geometric AAA analysis.** The morphological analysis was performed semiautomatically with Endosize (Therenva, Rennes, France), a software for clinical assessment of AAAs as well as for endovascular aortic repair planning ([www.therenva.com/endosize](http://www.therenva.com/endosize)) as previously described and validated by us and others.<sup>10,12,13</sup> Briefly, defined setpoints were manually entered in the segmented CTA (all noncardiac gated). Then, a centerline was calculated and verified with eventual manual adjustment. Calculated parameters included: suprarenal to infrarenal neck

angulation ( $\alpha$ ), infrarenal neck to AAA angulation ( $\beta$ ), maximum transverse diameter, neck length, proximal and distal neck diameter (lowest renal artery to the beginning of the aneurysm), and aortic/iliac tortuosity index (centerline to direct raceline distance ratio: lowest renal artery to aortic bifurcation/aortic bifurcation to inguinal ligament).<sup>14</sup>

Additionally, the maximum AAA diameter was calculated and verified by classic means, with the outer edge transversal measurement of the maximum diameter in a three-dimensional multiplanar reconstruction.

**Biomechanic AAA analysis.** A semiautomated biomechanics FEM analysis was performed using A4clinics Research Edition (Vascops GmbH, Graz, Austria) as described previously.<sup>8,11</sup> Briefly, a three-dimensional model of the AAA is semiautomatically segmented from CTA images, identifying the lumen, the ILT, and the outer contour of the vessel wall. The segmentation covers the aortic segment between the lowest renal artery and the aortic bifurcation, and the investigator manually corrects the model in line with the instructions for use, that is, if given the segmentation mismatch exceeds 2 mm. A standardized arterial pressure of 140/80 mm Hg was used for all FEM computations, and model outputs are the total vessel volume, maximal luminal diameter, lumen volume, maximal ILT thickness, ILT volume, mean ILT stress, PWS, and PWRI. The PWS represents the maximal stress, and the PWRI is the maximum ratio between wall stress and wall strength in the aneurysm.

**Linear transformation analysis.** Given the coordinates ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) of the points of maximum ILT thickness, PWS, and PWRI in CT1, linear transformation (also known as rigid registration or affine transformation) was used to predict said points in CT2. Minimizing the error through least square optimization of the  $x$ ,  $y$ , and  $z$  coordinates of up to nine corresponding points (left and right renal arteries, superior mesenteric artery, aortic bifurcation, proximal left and right common iliac arteries, and one to three lumbar arteries if available) in CT1 and CT2 determined the transformation matrix (MATHEMATICA 12.0, Wolfram, Champaign, IL). An additional point (ie, calcified plaque or inferior mesenteric artery) clearly visible in both CTAs validated the transformation matrix. The applied linear transformation was considered successful if the distance between the predicted position and the actual position of the validation point in CT2 was less than 15 mm.

All measurements, including biomechanical parameters and the linear transformation, were performed by an experienced analyzer (D.Z.) and reviewed by an experienced vascular surgeon and analyzer (A.B., T.C.G.). Upon discrepant results, all three investigators performed a joint analysis.

**Statistics and figure composition.** Patients and AAA characteristics are shown as median with interquartile range (IQR) for continuous variables and absolute numbers with percentages for categorical data.

Given the small number of patients, a Wilcoxon test was used to test for significant changes between CT1 and CT2 as well as between the different groups. It considers different variances across the compared groups and minimizes the possible influence of outliers. Pearson correlation coefficient ( $r$ ) tested the linear correlations between different variables, and the level of significance was set at a  $P$  value of less than .05. All statistical analyses were performed using R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org/>) and graphics were created using the ggplot2 package.

## RESULTS

In total, 32 patients met the inclusion criteria and were included in the study (Supplementary Fig 1). Thirty patients were male (median age, 70 years; IQR, 62-75 years). Detailed patient characteristics including comorbidities are listed in Table I. Two patients had symptomatic AAA before operation and seven patients had additional iliac aneurysms.

The time difference between the two analyzed CTAs was 14 months (IQR, 9-24 months) (Table II), within which the AAA diameter increased significantly by 3.7 mm/year (IQR, 2.25-5.44 mm/year) (absolute values, CT1: 50 mm [IQR, 45.8-52.0 mm]; to CT2: 55 mm [IQR, 52.0-56.8 mm];  $P < .001$ ). Upon morphological analysis, only the  $\beta$  angle ( $+1.96^\circ$ ;  $P = .017$ ) and the iliac tortuosity index ( $+0.009$ ;  $P = .012$ ) changed significantly; all other parameters showed only slight alterations (Fig 1, A, Table II). In contrast, the volumes of the entire aneurysm ( $+17\%$ ;  $P < .001$ ) and the ILT ( $+43\%$ ;  $P < .001$ ), as well as the maximum ILT thickness ( $+35\%$ ;  $P < .001$ ) increased significantly. Also, the changes of PWS ( $+12\%$ ;  $P = .0029$ ) and PWRI ( $+16\%$ ;  $P < .001$ ) were significant from CT1 to CT2 (Fig 1, B, Table II).

These changes in PWS and PWRI correlated most significantly with the total AAA volume increase (PWS: correlation coefficient  $r = 0.68$  [ $P < .001$ ]; PWRI:  $r = 0.6$  [ $P < .001$ ]) (Supplementary Fig 2, Table III). Only the difference in PWRI showed a weak correlation with aneurysm diameter increase ( $r = 0.39$ ;  $P = .026$ ) (Supplementary Fig 3). Changes in PWS correlated best with the configuration of the aneurysm neck. Additionally, a weak correlation with patient age was noted ( $r = 0.45$ ;  $P = .010$ ). Naturally, most values correlated well with the time interval between CT scans (Table II, Supplementary Table I).

For additional analyses, the spatial motion of the point at which maximum ILT thickness, PWS, and PWRI

**Table I.** Patient (n = 32) and aneurysm characteristics

Characteristics	No. (%)
Age at operation, years	70 [62-75] <sup>a</sup>
Male sex	30 (94)
Comorbidities	
Hypertension	26 (81)
Diabetes	9 (28)
Hyperlipidemia	24 (75)
Heart disease	13 (41)
COPD	7 (22)
PAOD	5 (16)
Smoking status	
Current	20 (63)
Ex	7 (22)
Never	3 (9)
Medication	
ASA/clopidogrel	20 (63)
ACE inhibitors	10 (31)
Statins	18 (56)
Metformin	2 (6)
Insulin	1 (3)
Elevated/reduced serum parameters	
C-reactive protein $\geq 0.5$ mg/dL	8 (44)
Leukocytes $<3.5/>9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$	3 (9)
Thrombocytes $<80/>350 \times 10^3/\mu\text{L}$	1 (3)
Creatinine $>1.2$ mg/dL	5 (16)
AAA characteristics	
Asymptomatic (vs symptomatic)	30 (94)
Localization	
Infrarenal (vs juxtarenal)	19 (59)
Plus iliac	7 (22)

ACE, Angiotensin converting enzyme; ASA, aspirin; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PAOD, peripheral arterial occlusive disease.  
A symptomatic AAA is two times abdominal pain without other causes; an infrarenal vs juxtarenal AAA is  $>10$  mm neck length; a plus iliac aneurysm is two times bilateral.  
<sup>a</sup>Median [interquartile range].

appeared was monitored. To this end, said points were projected from CT1 to CT2 using the aforementioned linear transformation, enabling us to measure the distance to the positions, where maximum ILT thickness, PWS, and PWRI actually appeared in CT2 (Fig 2, Supplementary Fig 4). These distances were 14.4 mm (IQR, 7.3-37.2 mm) for the maximum ILT, 8.4 mm (IQR, 3.8-17.3 mm) for the maximum PWS, and 11.5 mm (IQR, 5.9-31.9 mm) for the maximum PWRI. The distance between the predicted and the literal positions of the validation point was 7.9 mm (IQR, 5.3-10.9 mm) (data not shown). However, no significant correlations of these motions with any of the morphological or biomechanical parameters, patient age, or time interval of CTAs were observed (Table IV). Additionally, rank-sum tests for

differences between patients with large and small motions between the three maximum points did not reveal any significant differences in those groups (Supplementary Fig 5, A; Supplementary Table II). The annual AAA growth rate and total volume growth rate were equally distributed and thus not further analyzed in groups (Supplementary Fig 5, B).

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study explored for the first time the spatial motion of characteristic geometrical and biomechanical points of the aortic wall during AAA growth. A linear transformation has been used to explore said positions during consecutive aortic imaging. Our pilot study suggests that the motion of the point where extreme geometrical and biomechanical parameters have been identified is independent from other growth parameters, especially AAA diameter. Additionally, we demonstrate that an increase in maximum PWS and PWRI correlates highly significant with AAA volume and neck configuration.

Between CT1 and CT2, the aneurysm diameter changed significantly, along aneurysm volume and ILT characteristics (Table II). AAA volume was demonstrated to grow independently and faster than diameter in the past.<sup>15</sup> Recent research suggests that volume growth, specifically the ratio between lumen and thrombus volume, might be a more sensitive parameter for eventual symptomatic state of disease or even rupture.<sup>11,16,17</sup> Therefore, AAA volume has even been included in medical intervention studies on AAA growth inhibition.<sup>18</sup> Accordingly, our results demonstrate a highly significant positive correlation of changes in PWS and PWRI with total vessel, luminal, and ILT volume (Table III, Supplementary Figs 2 and 3).<sup>19</sup>

In particular, the rapid growth of ILT volume (43%) and thickness (35%) in comparison with AAA diameter (11%) might be an underestimated pathologic feature (Table I).<sup>20</sup> The ILT is considered not only as a viscoelastic structural component with beneficial stress-buffering properties, but also as an enzymatically active compartment producing cytokines and adding to the constant remodeling of the aortic wall.<sup>2,8,21</sup> Interestingly, the spatial motion of the point of the maximum ILT thickness, in comparison with the positions of maximum PWS and PWRI, was the most pronounced in our study (Fig 2, Supplementary Table II). Additionally, patients with greater distances between predicted and the literal position of maximum ILT thickness showed a significantly increased PWRI (Supplementary Table II).<sup>22</sup> A large movement of the point of the maximum ILT thickness during aneurysm growth might, therefore, be linked to an increase in risk of rupture based on previous similar speculations.<sup>9,21,23</sup>

AAA rupture is a local event in the aortic wall, and a large movement in the position of PWS or PWRI

**Table II.** Sequential Endosize and Vascops computed tomography (CT) analysis data

	CT1	CT2	Δ (absolute)	Δ (%)	P value (Wilcoxon)	Normalized per 12 months
Time, months			14 [9 to 24]			
AAA diameter, mm	49.9 [45.8 to 52.0]	55.0 [52.0 to 56.8]	5.4 [3.1 to 7.4]	11 [6 to 16]	<b>.000018</b>	3.70 [2.25 to 5.44]
α angle (°)	14.8 [10.9 to 20.7]	18.2 [10.8 to 24.7]	0.5 [−1.5 to 6.2]	2.4 [−13.0 to 48.0]	.23	0.38 [−0.98 to 2.82]
β angle (°)	28.7 [21.5 to 33.7]	30.3 [22.6 to 40.0]	2.9 [−1.8 to 5.9]	10 [−4 to 18]	<b>.017</b>	1.96 [−0.98 to 3.17]
Neck length, mm	20.5 [9.0 to 37.5]	20.0 [7.0 to 41.8]	−0.5 [−4.5 to 3.8]	−1 [−23 to 20]	.79	−0.20 [−3.71 to 1.60]
Neck diameter, mm	24 [22.0 to 27.68]	23.9 [22.6 to 26.0]	−0.9 [−1.8 to 1.0]	−4 [−8 to 4]	.13	−0.41 [−1.25 to 0.54]
CIA length left	61 [45 to 76]	57 [49 to 69]	−2 [−10 to 4]	−4 [−16 to 8]	.065	−1.72 [−7.03 to 2.42]
CIA length right	59 [40 to 69]	54 [42 to 69]	−2 [−5 to 3]	−3 [−10 to 5]	.22	−0.60 [−5.14 to 2.68]
Aortic tortuosity index	1.07 [1.06 to 1.12]	1.08 [1.06 to 1.14]	0.002 [−0.006 to 0.022]	0.2 [−0.4 to 2.1]	.22	0.002 [−0.004 to 0.012]
Iliac tortuosity index	1.30 [1.21 to 1.36]	1.30 [1.23 to 1.38]	0.016 [−0.012 to 0.045]	1.3 [−1.0 to 3.5]	<b>.012</b>	0.009 [−0.017 to 0.026]
Maximum lumen diameter, mm	37.0 [32.4 to 41.6]	39.5 [34.9 to 46.5]	3.9 [1.1 to 7.1]	13 [4 to 20]	<b>.000032</b>	3.26 [0.93 to 4.67]
Maximum ILT thickness, mm	14.0 [9.0 to 20.0]	17.7 [14.9 to 27.0]	4.8 [1.1 to 7.2]	35 [5 to 61]	<b>.000032</b>	3.04 [1.36 to 4.96]
Total lumen volume, mm <sup>3</sup>	68 [48 to 82]	71 [54 to 95]	8 [3 to 18]	18 [4 to 40]	<b>.00028</b>	6.70 [1.85 to 11.50]
Total vessel volume, mm <sup>3</sup>	129 [93 to 164]	150 [121 to 206]	24 [18 to 45]	17 [13 to 38]	<b>.000012</b>	20.85 [14.77 to 30.70]
Total ILT volume, mm <sup>3</sup>	37 [26 to 64]	63 [40 to 92]	18 [7 to 32]	43 [16 to 81]	<b>.000044</b>	13.20 [5.56 to 25.66]
PWS, kPa	190 [156 to 229]	195 [178 to 257]	24 [2 to 38]	12 [1 to 23]	<b>.0029</b>	12.66 [1.41 to 26.65]
PWRI	0.36 [0.33 to 0.42]	0.38 [0.31 to 0.53]	0.05 [0.00 to 0.10]	16 [0 to 24]	<b>.00051</b>	0.03 [0.00 to 0.07]

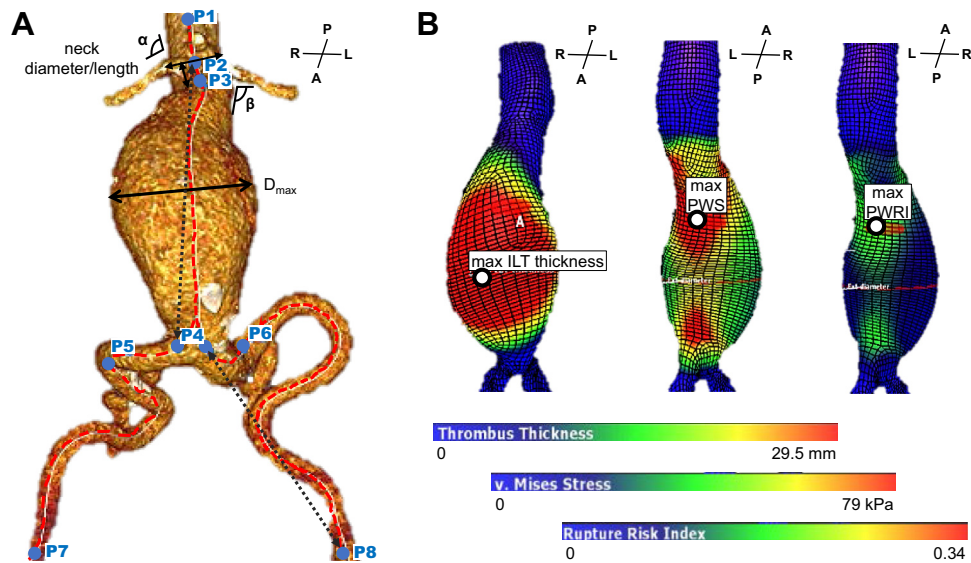
AAA, Abdominal aortic aneurysm; CIA, common iliac artery; ILT, intraluminal thrombus; PWRI, peak wall rupture index; PWS, peak wall stress. Values are as median [interquartile range]. Boldface entries indicate statistical significance (Wilcoxon rank–sum test).

constantly exposes a new segment of the vessel wall to risk. To cope with that, the aneurysm wall remodels accordingly and previous histologic comparisons have demonstrated a distinct morphology in AAA wall samples with high versus low PWRI.<sup>24</sup> However, histologic appearance is very heterogeneous among patient samples and the morphological influence of ILT thickness is unclear.<sup>25,26</sup> Thus, new imaging methods using radioactive or molecular magnetic resonance imaging probes are currently evaluated on a preclinical level to combine histologic features of remodeling with in vivo imaging approaches.<sup>27–29</sup> Ideally, such data will be considered in future versions of FEM-based AAA biomechanics to integrate remodeling during aneurysm growth and increase the precision of the rupture risk assessment.

This pilot study introduced a fundamentally new approach with several limitations, however. Only a small

number of patients could be included in the study, mostly owing to missing consecutive imaging (Supplementary Fig 1). The majority of patients were male (94%; all Caucasian); however, the significance sex and race disparities were unclear on FEM analyses (Table I).<sup>9</sup> Considering the high heterogeneity among patients with AAA, this might conceal possible errors during statistical analysis. Ideally, the method should be validated including patients with more than CTAs. Semiautomated CTA segmentation with consecutive diameter calculation harbors the risk of false measurements, if not reviewed and manually corrected as needed.

Although several groups have demonstrated the feasibility and applicability for different research purposes, morphological and FEM analyses are technically demanding and the CTAs included are not standardized (ie, no cardiac gating).<sup>10,11,13</sup> In addition, using patient-



**Fig 1.** Endosize and Vascops data acquisition. The pictures display an exemplary three-dimensional computed tomography angiography (CTA) reconstruction after successful semiautomated segmentation. **(A)** Using Endosize, the neck diameter and length as well as  $\alpha$  and  $\beta$  angulations are calculated. The maximum abdominal aortic aneurysm (AAA) diameter ( $D_{\max}$ ) is calculated perpendicular to the center line (red dotted line). The aortic/iliac tortuosity indices are calculated as the ratio centerline/raceline (black dotted arrow) between P2 (lowest renal artery)/P4 (aortic bifurcation) and P4/P8 (inguinal ligament), respectively. **(B)** Using Vascops A4 Clinics Research, the finite element method (FEM) captures areas (displayed as heatmap) and maximum points of intraluminal thrombus (ILT, mm) thickness, peak wall stress (PWS; v. Mises stress, kPa) and peak wall rupture index (PWRI; rupture risk index). Orientation of reconstruction represented by anterior (A), posterior (P), left (L), and right (R).

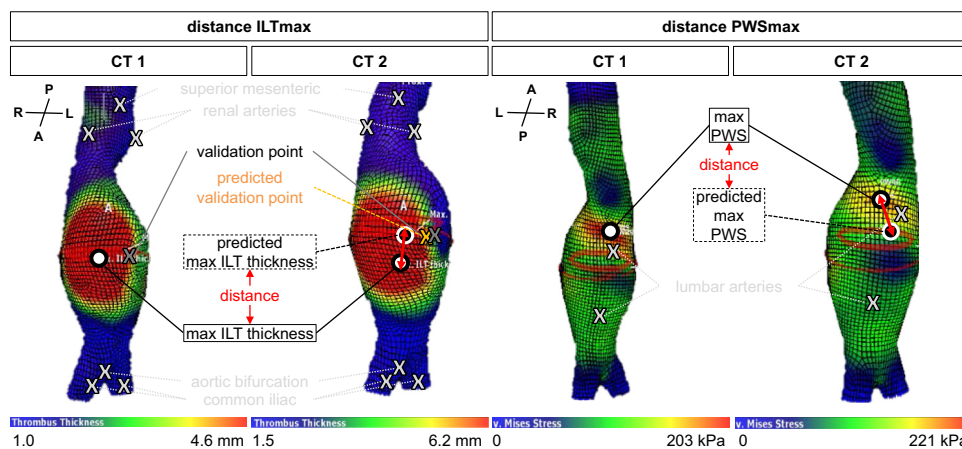
**Table III.** Correlation analysis of absolute peak wall stress (PWS) and peak wall rupture index (PWRI) changes with age, geometric and volumetric abdominal aortic aneurysm (AAA) changes

Pearson correlation	$\Delta$ (abs) PWS		$\Delta$ (abs) PWRI	
	r	P value	r	P value
$\Delta$ age at operation	0.45	<b>.0097</b>	0.24	.20
$\Delta$ (abs) AAA diameter	0.25	.17	0.39	<b>.026</b>
$\Delta$ (abs) $\alpha$ angle	0.38	<b>.03</b>	0.18	.32
$\Delta$ (abs) $\beta$ angle	0.40	<b>.023</b>	0.25	.17
$\Delta$ (abs) neck length	0.46	<b>.0076</b>	0.12	.51
$\Delta$ (abs) neck diameter	0.095	.61	0.12	.51
$\Delta$ (abs) CIA length left	-0.015	.93	0.091	.62
$\Delta$ (abs) CIA length right	0.0061	.97	0.11	.5
$\Delta$ (abs) aortic tortuosity index	0.19	.31	0.22	.23
$\Delta$ (abs) iliac tortuosity index	0.21	.24	0.12	.51
$\Delta$ (abs) maximum lumen diameter	0.61	<b>.00021</b>	0.47	<b>.0063</b>
$\Delta$ (abs) maximum ILT thickness	0.30	.092	0.30	.1
$\Delta$ (abs) total lumen volume	0.64	<b>.00007</b>	0.45	<b>.01</b>
$\Delta$ (abs) total vessel volume	0.68	<b>.000018</b>	0.60	<b>.00032</b>
$\Delta$ (abs) total ILT volume	0.25	.16	0.33	.062

CIA, Common iliac artery; ILT, intraluminal thrombus. Absolute values are correlated. Boldface entries indicate statistical significance. Examples of correlation plots are displayed in [Supplementary Figs 2 and 3](#).

specific versus standardized blood pressures, as done in our FEM-based biomechanical analysis, is a matter of current debate, probably also in the context of gender

differences.<sup>8,9</sup> However, in contrast with the values of PWS and PWRI, their position, and the position of the maximum ILT, is insensitive to blood pressure.



**Fig 2.** Linear transformation and maximum point motion assessment for maximum intraluminal thrombus (*ILT*) thickness and peak wall stress (*PWS*). Using Vascops, several fixpoints close to, but not within, the actual aneurysm were defined and the *x*, *y*, and *z* coordinates extracted (ie, aortic bifurcation, superior mesenteric, renal, lumbar and iliac arteries: grey X). These defined the matrix for linear transformation and prediction of the validation point (ie, inferior mesenteric artery: orange X) and the points of maximum *ILT*, *PWS* and *PWRI* (black/white dot, s.) (see [Supplementary Fig 4](#) for the *PWRI*). The distance between the actual and the predicted validation point in CT2 was supposed to be less than 15 mm for study inclusion. Then the distances between actual and predicted maximum points were calculated. Orientation of reconstruction represented by anterior (*A*), posterior (*P*), left (*L*), and right (*R*).

**Table IV.** Correlation of maximum intraluminal thrombus (*ILT*) thickness, peak wall stress (*PWS*) and peak wall rupture index (*PWRI*) spatial distance changes with geometric, volumetric and biomechanical parameters

Pearson correlation	Distance max <i>ILT</i>		Distance <i>PWRI</i>		Distance <i>PWS</i>	
	<i>R</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
Δ (abs) age at operation	-0.15	.41	-0.0823	.66	0.0806	.66
Δ (abs) AAA diameter	0.15	.41	0.205	.26	0.0571	.76
Δ (abs) α angle	-0.35	.053	0.0679	.71	0.215	.24
Δ (abs) β angle	-0.070	.70	0.186	.31	0.188	.30
Δ (abs) neck length	-0.075	.68	0.104	.57	0.155	.4
Δ (abs) neck diameter	-0.26	.15	-0.0468	.80	-0.206	.27
Δ (abs) aortic tortuosity index	0.34	.058	0.144	.43	0.319	.075
Δ (abs) iliac tortuosity index	-0.043	.81	0.0309	.87	0.234	.2
Δ (abs) maximum lumen diameter	0.086	.64	0.148	.42	0.110	.55
Δ (abs) maximum <i>ILT</i> thickness	0.18	.32	-0.330	.065	-0.0659	.72
Δ (abs) total lumen volume	-0.062	.74	0.113	.54	0.110	.55
Δ (abs) total vessel volume	0.020	.91	-0.154	.40	-0.143	.43
Δ (abs) total <i>ILT</i> volume	0.17	.35	-0.208	.25	-0.206	.26
Δ (abs) <i>PWS</i>	0.064	.73	0.0421	.82	-0.106	.56
Δ (abs) <i>PWRI</i>	0.17	.34	-0.124	.5	-0.0132	.94

AAA, Abdominal aortic aneurysm. Absolute values are correlated. Boldface entries indicate statistical significance.

Larger studies with more patients and possibly additional consecutive imaging with more than two time points are needed to better evaluate the method and results presented here. More crucially, analyses of ruptured AAA cases with consecutive preceding aortic imaging are scarce.<sup>30</sup> Ultimately, studies with prospective patient analyses are needed to compare the patient-individual rupture risk alongside standard diameter evaluation as

the current gold standard for preemptive AAA repair to gain future clinical perspective.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONS

Increased *PWS* correlated highly significantly with vessel volume and aneurysm neck configuration, whereas an increased *PWRI* correlated with vessel volume and AAA diameter. In addition, the motion of the

maximum ILT thickness, PWS, and PWRI positions is independent from most geometric aneurysm measurements during aneurysm growth. It might therefore bear additional valuable information to assess AAA rupture risk, because there is a constant exposure of different aortic segments to differential PWS.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: TCG, AB

Analysis and interpretation: DZ, LM, CR, TCG, AB

Data collection: DZ, BB, BL, TCG

Writing the article: DZ, BL, TCG, AB

Critical revision of the article: DZ, BB, BL, LM, HHE

Final approval of the article: DZ, BB, BL, LM, CR, HHE, TCG, AB

Statistical analysis: BB

Obtained funding: LM, HHE, AB

Overall responsibility: AB

## REFERENCES

- Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002945.
- Sakalihasan N, Michel JB, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne JO, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:34.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8-93.
- Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2018;67:2-77.e2.
- Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT; Participants UKSAT. Fit patients with small abdominal aortic aneurysms (AAAs) do not benefit from early intervention. *J Vasc Surg* 2008;48:1375-81.
- Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT; Participants UKSAT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16-21.
- Eilenberg W, Zagraban B, Bleichert S, Ibrahim N, Knobl V, Brandau A, et al. Histone citrullination as a novel biomarker and target to inhibit progression of abdominal aortic aneurysms. *Transl Res* 2021;233:32-46.
- Gasser TC, Miller C, Polzer S, Roy J. A quarter of a century biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms. Achievements, clinical relevance, and ongoing developments. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2022:e3587. <https://doi.org/10.1002/cnm.3587>.
- Singh TP, Moxon JV, Gasser TC, Colledge J. Systematic review and meta-analysis of peak wall stress and peak wall rupture index in ruptured and asymptomatic intact abdominal aortic aneurysms. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019772.
- Trenner M, Radu O, Zschapitz D, Bohmann B, Biro C, Eckstein HH, et al. Can we still teach open repair of abdominal aortic aneurysm in the endovascular era? single-center analysis on the evolution of procedural characteristics over 15 years. *J Surg Educ* 2022;79:885-95.
- Lindquist Liljeqvist M, Bogdanovic M, Siika A, Gasser TC, Hultgren R, Roy J. Geometric and biomechanical modeling aided by machine learning improves the prediction of growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Sci Rep* 2021;11:18040.
- Kaladji A, Cardon A, Abouliatim I, Campillo-Gimenez B, Heautot JF, Verhoye JP. Preoperative predictive factors of aneurysmal regression using the reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;55:1287-95.
- Kaladji A, Lucas A, Kervio G, Haigrón P, Cardon A. Sizing for endovascular aneurysm repair: clinical evaluation of a new automated three-dimensional software. *Ann Vasc Surg* 2010;24:912-20.
- Bryce Y, Rogoff P, Romanelli D, Reichle R. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: vascular anatomy, device selection, procedure, and procedure-specific complications. *Radiographics* 2015;35:593-615.
- Meyrignac O, Bal L, Zadro C, Vavasseur A, Sewonu A, Gaudry M, et al. Combining volumetric and wall shear stress analysis from CT to assess risk of abdominal aortic aneurysm progression. *Radiology* 2020;295:722-9.
- Olson SL, Panthofer AM, Blackwelder W, Terrin ML, Curci JA, Baxter BT, et al. Role of volume in small abdominal aortic aneurysm surveillance. *J Vasc Surg* 2022;75:1260-7.e3.
- Joly F, Soulez G, Garcia D, Lessard S, Kauffmann C. Flow stagnation volume and abdominal aortic aneurysm growth: insights from patient-specific computational flow dynamics of Lagrangian-coherent structures. *Comput Biol Med* 2018;92:98-109.
- Colledge J, Pinchbeck J, Tomee SM, Rowbotham SE, Singh TP, Moxon JV, et al. Efficacy of telmisartan to slow growth of small abdominal aortic aneurysms: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:1374-81.
- Lindquist Liljeqvist M, Hultgren R, Gasser TC, Roy J. Volume growth of abdominal aortic aneurysms correlates with baseline volume and increasing finite element analysis-derived rupture risk. *J Vasc Surg* 2016;63:1434-42.e3.
- Stevens RRF, Crytsan A, Biasetti J, Roy J, Lindquist Liljeqvist M, Gasser TC. Biomechanical changes during abdominal aortic aneurysm growth. *PLoS one* 2017;12:e0187421.
- Boyd AJ. Intraluminal thrombus: innocent bystander or factor in abdominal aortic aneurysm pathogenesis? *JVS Vasc Sci* 2021;2:159-69.
- Horvat N, Virag L, Karsaj I. Mechanical role of intraluminal thrombus in aneurysm growth: a computational study. *Biomech Model Mechanobiol* 2021;20:1819-32.
- Throop A, Bukac M, Zakerzadeh R. Prediction of wall stress and oxygen flow in patient-specific abdominal aortic aneurysms: the role of intraluminal thrombus. *Biomech Model Mechanobiol* 2022;21:1761-79.
- Erhart P, Grond-Ginsbach C, Hakimi M, Lasitschka F, Dihlmann S, Bockler D, et al. Finite element analysis of abdominal aortic aneurysms: predicted rupture risk correlates with aortic wall histology in individual patients. *J Endovasc Ther* 2014;21:556-64.
- Rijbroek A, Moll FL, von Dijk HA, Meijer R, Jansen JW. Inflammation of the abdominal aortic aneurysm wall. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:41-6.
- Busch A, Hartmann E, Grimm C, Ergun S, Kickuth R, Otto C, et al. Heterogeneous histomorphology, yet homogeneous vascular smooth muscle cell dedifferentiation, characterize human aneurysm disease. *J Vasc Surg* 2016;66:1553-64.e6.
- Kaufmann JO, Brangsch J, Kader A, Saatz J, Mangarova DB, Zacharias M, et al. ADAMTS4-specific MR probe to assess aortic aneurysms in vivo using synthetic peptide libraries. *Nat Commun* 2022;13:2867.
- Gandhi R, Cawthorne C, Craggs L, Wright JD, Domarkas J, He P, et al. Cell proliferation detected using [(18)F]FLT PET/CT as an early marker of abdominal aortic aneurysm. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1961-71.
- Forsythe RO, Dweck MR, McBride OMB, Vesey AT, Semple SI, Shah ASV, et al. (18)F-Sodium Fluoride uptake in abdominal aortic aneurysms: the SoFIA(3) study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:513-23.
- Washington CB, Shum J, Muluk SC, Finol EA. The association of wall mechanics and morphology: a case study of abdominal aortic aneurysm growth. *J Biomech Eng* 2011;133:104501.

Submitted Jun 26, 2022; accepted Oct 26, 2022.

### 6.5.3 IgG4 und inflammatorische AAA

Autoren:

Nackenhorst, M. C., Kapalla, M., Weidle, S., Kirchhoff, F., **Zschäpitz, D.**, Sieber, S., Reeps, C., Eckstein, H. H., Schneider, H., Thaler, M., Moog, P., Busch, A.\*, Sachs, N.\*

\*korrespondierende Autorenschaft

Titel:

**The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare  
in a 101 Patient Cohort**

im

**Journal of Clinical Medicine**

Special Issue „*Challenges in Abdominal Aortic Aneurysms*”

2023

Bandnummer 12

12. Ausgabe

Seite 4029

DOI: 10.3390/jcm12124029.





Article

# The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare in a 101 Patient Cohort

Maja Carina Nackenhorst <sup>1</sup>, Marvin Kapalla <sup>2</sup> , Simon Weidle <sup>3</sup>, Felix Kirchhoff <sup>3</sup>, David Zschäpitz <sup>3,4</sup>, Sabine Sieber <sup>3</sup>, Christian Reeps <sup>2</sup>, Hans-Henning Eckstein <sup>3,5</sup>, Heike Schneider <sup>6</sup>, Markus Thaler <sup>6</sup>, Philipp Moog <sup>7</sup>, Albert Busch <sup>2,3,\*</sup> and Nadja Sachs <sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria

<sup>2</sup> Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department for Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus and University Hospital, Technische Universität Dresden, 01307 Dresden, Germany

<sup>3</sup> Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, 80333 Munich, Germany

<sup>4</sup> Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, 80333 Munich, Germany

<sup>5</sup> German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, 10785 Berlin, Germany

<sup>6</sup> Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, 80333 Munich, Germany

<sup>7</sup> Department of Nephrology, School of Medicine, Technical University Munich, 80333 Munich, Germany

\* Correspondence: albert.busch@uniklinikum-dresden.de; Tel.: +49-351-458-3072

† These authors shared corresponding authorship.



**Citation:** Nackenhorst, M.C.; Kapalla, M.; Weidle, S.; Kirchhoff, F.; Zschäpitz, D.; Sieber, S.; Reeps, C.; Eckstein, H.-H.; Schneider, H.; Thaler, M.; et al. The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare in a 101 Patient Cohort. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4029. <https://doi.org/10.3390/jcm12124029>

Academic Editors: Natzi Sakalihan, Lucia Musumeci and Ralf Kolvenbach

Received: 28 April 2023

Revised: 26 May 2023

Accepted: 5 June 2023

Published: 13 June 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Abdominal aortic aneurysms (AAA) are the most frequent aortic dilation, with considerable morbidity and mortality. Inflammatory (infl) and IgG4-positive AAAs represent specific subtypes of unclear incidence and clinical significance. Here, histologic and serologic analyses with retrospective clinical data acquisition are investigated via detailed histology, including morphologic (HE, EvG: inflammatory subtype, angiogenesis, and fibrosis) and immunohistochemic analyses (IgG and IgG4). In addition, complement factors C3/C4 and immunoglobulins IgG, IgG2, IgG4 and IgE were measured in serum samples and clinical data uses patients' metrics, as well as through semi-automated morphometric analysis (diameter, volume, angulation and vessel tortuosity). A total of 101 eligible patients showed five (5%) IgG4 positive (all scored 1) and seven (7%) inflammatory AAAs. An increased degree of inflammation was seen in IgG4 positive and inflAAA, respectively. However, serologic analysis revealed no increased levels of IgG or IgG4. The operative procedure time was not different for those cases and the short-term clinical outcomes were equal for the entire AAA cohort. Overall, the incidence of inflammatory and IgG4-positive AAA samples seems very low based on histologic and serum analyses. Both entities must be considered distinct disease phenotypes. Short-term operative outcomes were not different for both sub-cohorts.

**Keywords:** abdominal aortic aneurysm; immunoglobulin G4; IgG4-related disease; inflammatory aneurysm

## 1. Introduction

Abdominal aortic aneurysms (AAA) are the most frequent aortic aneurysm and have an age- and sex-dependent prevalence of 1.5–8% in the elderly male population [1]. Its most feared complication is rupture, with still high morbidity and mortality rates, even in modern vascular practice, where endovascular aortic repair (EVAR) has outnumbered traditional open repair (OAR). Hence, international guidelines recommend elective repair, based on a diameter threshold, where rupture risk outweighs perioperative mortality [2,3].

The initial cause of AAA still remains a matter of debate, as well as why a specific patient develops an aneurysm. Apart from the occasional presence within heritable connective tissue disorders, no single genetic trait is currently held responsible for aortic dilation. However, the most common features observed in tissue specimens assembled during OAR pinpoint to a proteolytic imbalance with vast destruction of the elastic lamellae in the tunica media harboring extensive tissue remodeling with a thickened vessel wall, calcifications, angiogenesis, and vascular smooth muscle cell phenotype switch [1,4,5]. Secondly, an abundant intraluminal thrombus is considered as an enzymatically active layered visco-elastic element contributing to vessel wall degradation [1,6]. Additionally, the immune system might be critically involved in either promoting or inhibiting aortic wall dilation, since both humoral and cellular-mediated pro- as well as anti-inflammatory responses have been extensively reported [5,7–9].

In a minority of patients, approx. 5–10%, so-called inflammatory AAA (inflAAA) has been described as a possible link to autoimmune diseases such as giant cell arteritis or Takayasu's disease with a thickened aortic wall (so-called mantle sign) and possible retroperitoneal fibrosis [10,11]. Here, the involvement of the recognized systemic inflammatory disorder known as immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease has been linked to AAA by many groups, suggesting approx. 5–10% of all AAAs; however, up to 57% of inflAAA cohorts appear to be IgG4 positive to varying degrees [12–16]. Hence, diagnostic criteria involving both histology and blood sampling have been established to define inflammatory and IgG4-positive AAA. Uncertainty remains about the true prevalence of both entities and the ideal treatment strategy [15,17].

Hence, in this study, we aimed to determine the percentage of inflammatory and IgG4-related AAA upon serologic and histopathologic analyses in a single center cohort and investigated possible implications of IgG4-positive cases on short-term clinical outcomes.

## 2. Patients and Methods

### 2.1. Patient Identification, Inclusion Criteria and Ethical Approval

Patients with AAA were identified retrospectively from a large aortic database in connection to a biobank, as described previously, from 2007–2019 [18,19]. Clinical data was retrieved from electronic patient records (see below).

Inclusion criteria were a full thickness sample from the left anterior wall of the AAA sac during OAR, enabling detailed histologic analysis with successful IgG4 staining (see below) and a valid serum sample. Additionally, corresponding clinical and patient data (see below) had to be available. Indications for open repair were surgical reasons, patient will, or operator's choice, in line with international guidelines [2,3].

Patient data were pseudonymized for biobanking and anonymized for further analysis. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and tissue sampling was approved by the local ethics committee (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 2799/10). The specific study was approved additionally (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 576/18S).

### 2.2. Basic Patient and Clinical Data, Procedure Details and Outcomes

Basic clinical data included age, sex (male/female), AAA state (symptomatic, ruptured, asymptomatic), maximum diameter (maximum transverse diameter applying multi-plane reconstructions from 1–5 mm, CT-angiographies right before OAR, measurements performed by experienced vascular surgeon), type of AAA (infra-, juxta-, suprarenal; infrarenal = neck length  $\geq$  10 mm), concomitant iliac aneurysm (one/two sided; common iliac artery  $\geq$  25 mm), co-morbidities (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary artery disease CAD, chronic obstructive pulmonary disease COPD, peripheral artery disease PAD), smoking (current/ex/never), medication (anti-thrombocyte-aggregation, angiotensin-converting-enzyme inhibitor, statin, metformin/insulin), and laboratory results (C-reactive protein CRP, leukocyte/thrombocyte count, serum creatinine).

Body surface area was calculated by the formula of DuBois and aortic size index (ASI), accordingly [20,21]. Psoas volume and area were calculated using the Brainlab Buzz© and the included Elements SmartBrush© (both Brainlab, Munich, Germany) application for semi-automated psoas volume and area calculation.

Procedural data included the operation time, the type of reconstruction (tube vs. bifurcated Y graft), and the access (trans- vs. retroperitoneal). Any additional anastomosis (i.e., re-insertion of the inferior mesenteric artery or renal bypass) were summarized.

For short-term clinical outcomes, the days in hospital and in the intensive care unit (ICU) were counted. In-hospital complications included surgical (surgical site infection (SSI), leg ischemia, bleeding, bowel ischemia) and medical (urinary tract infection, acute kidney failure, ischemic colitis, myocardial infarction, stroke, lung edema, pneumonia) events. Additionally, the in-hospital mortality was calculated.

### 2.3. AAA Characteristics

The morphologic analysis (diameter, volume, ratios, angulation, calcification, and vessel tortuosity indices) was performed semi-automatically with Endosize© (Therenva, Rennes, France), a software for clinical assessment of AAAs as well as for EVAR planning, as previously described [19].

The state and extent of AAA were identified from the electronic patient file. Additionally, all preoperative CT angiographies were reviewed by two vascular surgeons for signs of rupture, extent of AAA, and mantle signs suggestive of inflammatory AAA [11].

### 2.4. Sample Acquisition, Preparation and Digitalization

After removal from the intraoperative situs, tissue was immediately transferred to a chilled phosphate-buffered saline for transport and further processing in the laboratory.

Samples were fixed in formalin (4% PFA) for 24 h and if necessary, decalcification on an EDTA basis (Entkalker soft SOLVAGREEN®, Carl ROTH, Karlsruhe, Germany) was performed for 2–7 days. Subsequently, specimens were prepared for paraffin embedding in standard size (40 × 28 × 6.8 mm) POM histology cassettes (Kartell, Noviglio, Italy). Sections (2 µm) of paraffin-embedded samples were mounted on glass slides (Menzel SuperFrost, 76 × 26 × 1 mm, Fisher Scientific, Schwerte, Germany).

Afterwards, Hematoxylin-eosin (HE) (ethanolic eosin Y solution, Mayer's acidic hemalum solution, Waldeck, Münster, Germany) as well as Elastica van Gieson (EvG) (picrofuchsin solution after Romeis 16th edition, Weigert's solution I after Romeis 15th edition) stainings were performed according to the manufacturer's protocol. Slides were covered using Pertex (Histolab products, Askim, Sweden) as the mounting medium and glass coverslips (24 × 50 mm, Engelbrecht, Edermünde, Germany).

Slides (including immunohistochemistry) were then scanned with Aperio AT2 (Leica, Wetzlar, Germany). Scanned slides were analyzed and prepared for composite figures using QuPath-0.3.2 open-source software [22].

### 2.5. Immunohistochemistry

FFPE sections used for immunohistochemistry were mounted on poly-l-lysine (Merck, Darmstadt, Germany) pretreated glass slides (SuperFrost PLUS, EpreDia Europe, Basel, Suisse). The sections were incubated for a minimum of 48 h at 60 °C and afterwards were de-paraffinized. Demasking of the antibody binding sites was achieved by cooking the slides for 7 min in citrate acid (pH 6). After every following step the samples were rinsed in Tris-buffer (Trizma base, NaCl, Merck, Darmstadt, Germany). Endogenous peroxidase activity was quenched by incubating the slides for 15 min with 3% hydrogen peroxide (Merck, Darmstadt, Germany). Subsequently, the sections were incubated with the respective primary antibody (IgG: EPR4421, abcam, 1:10,000; IgG4: EP4420, abcam, 1:3000). Dako REAL Antibody Diluent (Dako, Glosirup, Denmark) was used for antibody dilution. Target staining was done by incubating the samples for 25 min with the biotinylated secondary antibody, followed by incubation for 25 min, adding streptavidin peroxidase, and

additional incubation for 2–3 min with DAB+ chromogen, diluted in horseradish peroxidase substrate buffer (Dako REAL Detection System Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse Kit; Dako, Glostrup, Denmark). Counterstaining was done with Mayer's hemalum solution (Carl Roth, Karlsruhe, Germany). The sections were dehydrated and subsequently covered, as described above. Antibody specificity was tested and evaluated on tonsil sections. Here, control incubations were performed with the secondary antibody only.

### 2.6. Pathologic Analysis and Definitions

All samples were investigated by a pathologist (MCN). Detailed analysis included:

**Intima:** The American Heart Association (AHA) classification for atherosclerotic lesions was applied to the intima where possible [23].

**Media:** The inflammation in the media was scored according to the degree of inflammation (0 = no or only singular inflammatory cells, 1 = low degree of inflammation in form of singular small infiltrates, 2 = intermediate degree of inflammation in form of localized and diffuse infiltrates, and 3 = high degree of inflammation with diffuse dense infiltrates).

**Adventitia:** Adventitial features were scored according to degree of inflammation (0 = no inflammation, 1 = low degree of inflammation, 2 = intermediate degree of inflammation, and 3 = high degree of inflammation), composition of inflammatory infiltrate (1 = mainly composed of mononuclear cells, 2 = granulocytes, 3 = plasma cells, or 4 = mixed infiltrate), and degree of fibrosis (0 = no fibrosis, 1 = low degree of fibrosis, 2 = intermediate degree of fibrosis, and 3 = high degree of fibrosis).

Immunohistochemical staining for IgG and IgG4 was scored as follows, according to established definitions [14,24]:

0 = no positive cells detectable;

1 = singular positive cells ( $\leq 20$  cells/HPF);

2 = few positive cells and small clusters ( $\leq 50$  cells/HPF);

3 = abundance of positive cells ( $\geq 50$  cells/HPF).

### 2.7. Serum and Blood Analysis and Definitions

Complete blood counts were performed on a XE-5000 or XN-10 device from Sysmex (Norderstedt, Germany) in order to determine leukocyte and thrombocyte counts. Patient serum was obtained using Serum-Gel S-Monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Germany), aliquoted, and stored at  $-80$  °C until further analysis. C-reactive protein was measured on the c702 turbidimetry module of the cobas 8000 analyzer from Roche (Mannheim, Germany). Complement factors C3 and C4 were also measured with turbidimetric assays on the c502 module as well on the cobas 8000 device. IgG, IgG2, IgG4, and IgE were quantified on the BN Prospec nephelometer from Siemens (Eschborn, Germany).

### 2.8. Statistics

Statistical analysis was performed using IBM SPSS for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). All clinical characteristics were grouped to build categorical or nominal variables. Dichotomous variables were recorded as absolute frequencies (number of cases) and relative frequencies (percentages). Continuous data are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR).

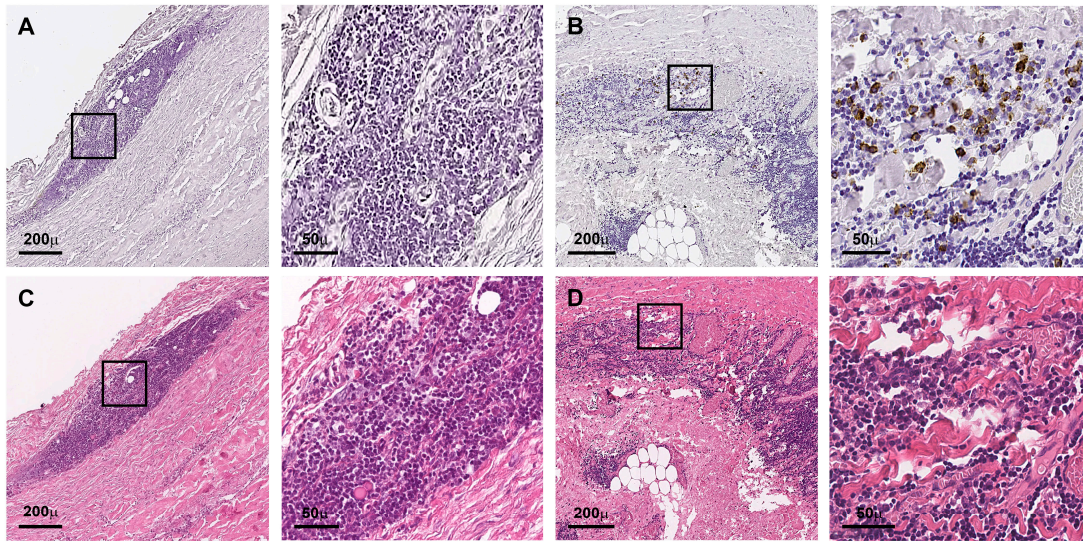
## 3. Results

Overall, 101 patients (87% male,  $67 \pm 8.2$  years old) met the inclusion criteria, having both histologic and serologic samples available for analysis (Supplementary Figure S3). The patients' baseline characteristics are shown in Table 1. The majority of cases were asymptomatic (83%) infrarenal (50%) AAAs with a mean diameter of  $58 \pm 11.1$  mm.

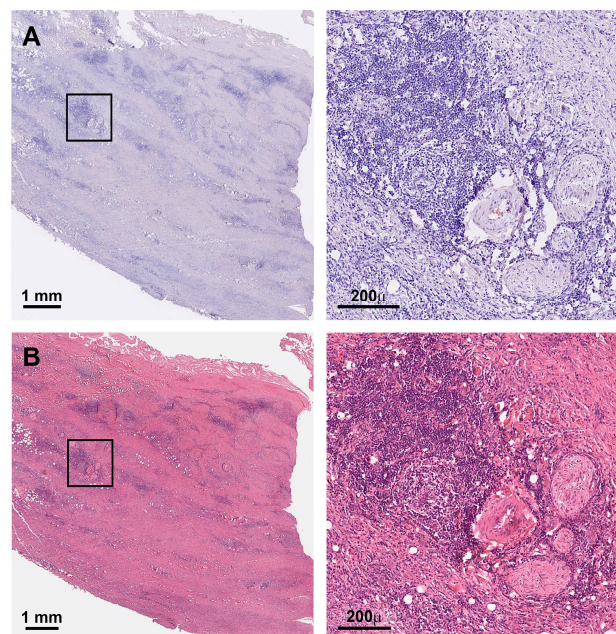
**Table 1.** Patient and AAA characteristics. m = male; f = female; - = not known; x = yes; BMI = body mass index; body surface area is calculated after DuBois; CAD = coronary artery disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; and ACE = angiotensin converting enzyme.

	Patient Cohort	IgG4-Positive AAA						Inflammatory AAA							
	n = 101	n = 5			n = 7										
Patient Characteristics, Co-morbidities and Frailty															
metrics	sex (male)	88 (87.1)	m	m	m	f	m	m	f	m	f	f	m	m	
	age (y; mean ± SD)	67 ± 8.2	70	63	71	70	62	69	76	65	64	74	71	55	
	height (cm)	176.3 ± 7.5	176	187	-	-	-	178	175	173	165	168	189	-	
	weight (kg)	83.4 ± 14.1	90	95	-	-	-	101	74	70	70	41	85	-	
	BMI	26.7 ± 3.7	29	27	-	-	-	32	24	23	26	15	24	-	
	body surface (m <sup>2</sup> )	1.99 ± 0.19	2.05	2.20	-	-	-	2.2	1.9	1.8	1.8	1.4	2.1	-	
	aortic size index (cm/m <sup>2</sup> )	2.99 ± 0.68	2.97	2.32	-	-	-	2.6	2.4	3.4	3.0	3.7	2.4	-	
	psoas volume (cm <sup>3</sup> )	188.2 ± 57.5	222	256	-	-	-	210	130	190	91	32	174	-	
	psoas area (cm <sup>2</sup> )	18.77 ± 5.8	23.3	28.6	-	-	-	26.8	11.6	13.2	5.9	3.6	20.9	-	
co-morbidities	hypertension	83 (82.2)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	diabetes	13 (12.9)													
	hyperlipidemia	59 (58.4)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	CAD	42 (41.6)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
	COPD	21 (20.8)				x	x							x	
	PAOD	26 (25.7)				x				x		x			
	renal insufficiency	27 (26.7)	x										x		
	dialysis	2 (2)													
medication	smoking (current/ex)	81 (80.2)		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	
	platelet inhibitor	64 (63.4)	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	
	ACE inhibitor	32 (31.7)		x		x					x			x	
	statin	51 (50.5)	x	x		x	x		x		x			x	
	metformin	3 (3)													
	insulin	2 (2)													
AAA Characteristics															
extent	diameter (mm)	58 ± 11.1	61	51	55	64	73	56	46	62	53	53	50	56	
	volume (cm <sup>3</sup> )	186 ± 121	273	132	215	-	316	202	74	257	156	191	117	99	
	ratio lumen/total volume	0.54 ± 0.19	0.61	0.64	0.63	-	0.49	0.63	0.73	0.23	0.44	0.27	0.48	0.58	
	infrarenal	50 (49.5)		x		x	x		x					x	
	juxtarenal	32 (31.7)	x		x			x		x	x	x	x		
	suprarenal	19 (18.8)													
	+ iliac aneurysm	uni	10 (9.9)								x				
		bi	12 (11.9)					x	x						
	state	symptomatic	8 (7.9)				x								
asymptomatic		84 (83.2)	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	
ruptured		9 (8.9)													
Endosize®	α angulation (°)	20 ± 20.2	12	14	24	11	50	45	13	23	22	13	13	43	
	β angulation (°)	32.6 ± 14.8	36	12	47	39	54	52	53	31	46	17	17	63	
	aortic tortuosity index	1.1 ± 0.06	1.2	1.0	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2	1.0	1.1	1.1	1.0	1.3	
	iliac tortuosity index	1.35 ± 0.22	1.2	1.3	1.3	1.4	1.7	1.5	1.4	1.5	1.1	2.4	1.3	1.3	
	iliac calcification (%)	8.6 ± 11.8	7	12	10	2	1	-	3	0	6	7	5	2	

In this cohort, seven samples were considered inflammatory AAAs (7%) and another five samples were considered IgG4 positive (5%) based on histologic characterization (Figures 1 and 2). No inflAAA was found to be IgG4 positive or vice versa. Based on a scale of 0–3 for the amount of IgG4 positivity defined by Raparia et al., all five positive samples in this study reached score 1, respectively (Figure 1B,D, Supplementary Figure S1) [14]. However, patients with inflammatory AAAs had a lower BMI and average psoas volume, including a higher percentage of females in this small sub-cohort (Table 1). Sufficient aneurysm growth data were only available for 48% of patients and could not reliably be analyzed (Supplementary Table S1).



**Figure 1.** IgG4 positive AAA staining: (A,B) overview and close up of IgG4-immunostaining (negative in (A), positive in (B) from two distinct patients. (C,D) Corresponding overview and close up of HE staining (scale bar 200  $\mu$ m, 50  $\mu$ m, respectively, all photos lumen oriented upwards).



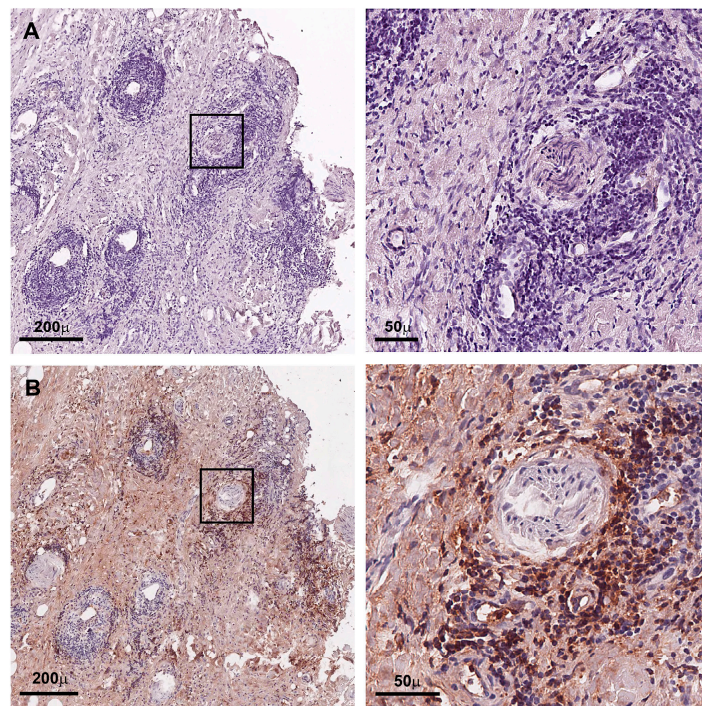
**Figure 2.** Inflammatory AAA histomorphology. (A) Inflammatory AAA with no IgG4 positivity in overview and close up. (B) Corresponding HE staining with high degree of wall thickening with layered inflammatory infiltrates in the entire vessel wall (scale bar 200  $\mu$ m, 1 mm respectively; all photos lumen oriented upwards).

A detailed histologic comparison revealed an elevated adventitial degree of inflammation in the IgG4-positive samples ( $1.3 \pm 0.7$  vs.  $1.8 \pm 0.4$ ) and the inflAAA samples ( $1.3 \pm 0.7$  vs.  $2.2 \pm 0.9$ ), respectively (Table 2, Supplementary Figure S2). No differences were seen regarding the predominant type of inflammatory cells. A high number of IgG-positive cells did not correspond to IgG4 positivity (Figure 3). Interestingly, IgG and especially IgG4 serum levels were not altered in the histologically positive patients (Table 2). Detailed serologic analysis only showed a significantly elevated thrombocyte count in patients with inflAAA ( $215 \pm 55.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $267 \pm 49.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Notably, none of these seven patients showed a distinct mantle sign on the pre-operative CT angiography.

**Table 2.** Histology and serum characteristics. x = yes; normal range: leucocytes ( $4.0\text{--}9.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ); thrombocytes ( $150\text{--}450 \times 10^3/\mu\text{L}$ ); C-reactive protein (CRP) ( $<0.5$  mg/dL); sC3 ( $90\text{--}180$  mg/dL); sC4 ( $10\text{--}40$  mg/dL); IgG ( $700\text{--}1600$  mg/dL); IgG2 ( $150\text{--}500$  mg/dL); IgG4 ( $3\text{--}200$  mg/dL); and IgE ( $25\text{--}100$  IU/mL).

		Patient Cohort	IgG4-Positive AAA					Inflammatory AAA						
		n = 101	n = 5					n = 7						
Histopathologic Features														
adventitia	degree inflammation (0–3)	$1.3 \pm 0.69$	1	2	2	2	2	2	3	1	2	3	1	3
	no	9 (8.9)												
	monocyte	49 (48.5)	x	x	x	x		x	x		x	x	x	
	granulocyte	1 (1)												
	plasma cell	30 (29.7)						x						
	mix	12 (11.9)								x				x
media	degree inflammation (0–3)	$0.3 \pm 0.5$	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	no	68 (67.3)		x		x	x	x	x		x	x		x
	monocyte	24 (23.8)	x		x									x
	granulocyte	0												
	plasma cell	5 (5)								x				
	mix	4 (4)												
intima	5	11 (10.9)							x	x				
	6	76 (75.2)		x	x	x	x	x			x	x	x	x
	7	0												
	8	12 (11.9)	x											
Serologic Analysis														
leucocyte count ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		$7.9 \pm 2.5$	7.8	8.5	5.1	6.1	8.0	8.2	6.8	10.8	11.6	8.8	9.6	7.4
thrombocyte count ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		$215.2 \pm 55.9$	284	206	202	229	215	261	336	323	200	279	223	250
C-reactive protein (mg/dL)		$1.5 \pm 4.5$	1.2	0.9	0.9	0.7	0.8	1	0.8	1	0.9	0.5	1.5	0.9
sC3 (mg/dL)		$128.4 \pm 26.8$	127	150	74	220	179	111	145	127	135	114	86	101
sC4 (mg/dL)		$25.8 \pm 8.3$	21	26	13	47	27	20	36	33	36	30	25	17
IgG (mg/dL)		$1000 \pm 278.6$	923	1160	476	500	560	1840	770	874	785	1210	755	657
IgG2 (mg/dL)		$319.3 \pm 143.3$	275	405	135	127	-	642	192	239	177	188	129	250
IgG4 (mg/dL)		$92.5 \pm 102$	27	61	51	24	29	59	6.3	79	64	34	17	38
IgE (IU/mL)		$330.1 \pm 1004$	10	90	4	192	-	21	4	237	17	81	157	41

Finally, no significant differences in OAR procedure time were seen for these two sub-cohorts and also the immediate outcomes length of stay, medical/surgical complication rate, and in-hospital mortality did not differ (Table 3, Supplementary Table S1).



**Figure 3.** IgG and corresponding IgG4 positivity. (A) AAA tissue sample with IgG4 immunohistochemistry with lack of positive cells and corresponding high level of IgG-positive cells (B) (scale bar 200 μm, 50 μm, respectively).

**Table 3.** Procedural and outcome details. x = yes; Additional complications are shown in Supplementary Table S1.

	Patient Cohort	IgG4-Positive AAA					Inflammatory AAA						
	n = 101	n = 5					n = 7						
Procedural Details													
tube graft (vs. Y graft)	53 (52.5)	x	x	x				x	x	x	x	x	
retroperitoneal access	47 (46.5)	x	x					x				x	
additional anastomosis (any)	16 (15.8)											x	
procedure time (min)	242.1 ± 94.9	227	176	233	165	145	257	132	320	178	149	181	218
Clinical Outcome													
days in-hospital	15 ± 11	11	7	7	12	9	8	7	13	9	12	8	7
days on ICU	4 ± 5	1		3	3	3	8	7	1	1	2	1	1
surgical complication	20 (19.8)				x				x	x			
medical complication	40 (39.6)	x	x							x			
in-hospital mortality	3 (3.0)												

#### 4. Discussion

This study shows a very low incidence of IgG4 positivity and comparable incidence of inflammatory AAA samples based on a detailed histologic analysis in a central European single center patient cohort. Additionally, the vast heterogeneity between histologic and serologic IgG4 diagnostic criteria and findings is emphasized. However, clinical appearance, AAA anatomy, and short-term operative outcomes do not differ between these two sub-cohorts and the overall patient set, and serum analysis did not show distinct levels of immunoglobulins.



Awareness of IgG4-related diseases, first described for autoimmune pancreatitis, has dramatically increased over the last two decades [25]. Here, patients initially operated on for suspected malignancy upon imaging are nowadays treated with steroids. Ever since, the variety of IgG4-related disease classifications has been expanded to every other organ system. Accordingly, classification schemes based on histologic features have been put forward, with the number of IgG4-positive cells being a distinct hallmark [24,26]. As for AAA, reports on a possible autoimmune manifestation date back to the 1980s, however, the first description of IgG4-positive AAA cohorts stem from two independent Japanese groups in 2008 [16,27].

In these studies, inflAAA was suspected to be rather more IgG4 positive than typical atherosclerotic specimens and IgG4-positive cell infiltration was reported in 50–100% of inflammatory samples [16,28].

In our study, none of the inflammatory cases showed IgG4 positivity (Figure 2). Despite this high IgG4 burden in studies from Japan, Koo et al. reported 3 out of 29 positive aortic cases (10.9%) from Korea [29]. The largest study to date stems from the Czech Republic and reported 7 out of 114 AAA patient samples (6.1%) that were positive for IgG4-related disease, comparable to the results shown here (Table 1, Figure 1, Supplementary Figure S1) [13]. Hence, one could hypothesize a different disease distribution over different ethnicities; this may, however, harbor selection and reporting bias, also including aneurysm sizes and emergency procedures, when, i.e., no sample can be acquired during surgery. Despite the significantly higher adventitial degree of inflammation seen in our cohort, the IgG4 positivity score (= # of positive cells per high power field) was one in all samples (Figure 1, Supplementary Figure S1, Table 2) [14,16]. Interestingly, no change in the distribution of type of inflammatory infiltrate was found (Table 2). Regarding inflAAA, reports are more frequent; thus, the overall prevalence of approx. 5% among all patients might better reflect reality [11]. To account for that, we also applied a strict histologic criteria for inflAAA (Figure 2) [14]. Although very clear upon histologic analysis, we did not see a typical mantle sign, suspected in 70–100% of cases, in the seven patients deemed positive in this study. However, an abundant variance in aneurysm wall thickness, even in inflAAA, has been reported before and might affect the appearance on CT [4,30,31].

Later, the specter of IgG4-related disease was expanded to the thoracic aorta, the aortic arch, and the pericardium [32–34]. However, in all reported cohorts, the IgG4 serum levels only partially reflected histologic positivity [24,35]. In our study, none of the IgG4-positive patients had significantly increased IgG or IgG4 serum levels (Table 2). Hence, the question remains on how to best diagnose the disease, since biopsies from AAAs are not feasible and serum immunoglobulin levels are not adequate [24,36]. Generally, the incidence of IgG4 positivity in non-aneurysmatic (peri-)aortitis seems to be rather low [37]. Yet, in patients with diagnosed IgG4-related disease, aortic dilation might be a frequent feature [12,38].

Regarding treatment of IgG4-related AAA and inflammatory AAA, studies have reported the equal effectiveness of EVAR and OAR [12,15]. In our study, all patients had OAR with no significant differences in procedural characteristics or short-term clinical outcomes (Table 3). Notably, similar AAA morphologic features were observed for the entire patient cohort as well as inflAAA and IgG4-related disease (Table 1). Interestingly, steroid treatment for IgG4-positive cardiovascular lesions has been reported alone or in combination with surgical treatment to reduce perioperative complications [39,40]. However, the weight of steroids in the treatment of AAA disease remains unclear and successful surgical repair without steroids has been reported and is shown here (Table 3).

The study is, of course, limited by the relatively small number of patients, given the incidences of both inflAAA and IgG4-positive AAA (Table 1). Thus, any statistical analysis other than descriptive is not justified, since no conclusion could be drawn. Given the heterogeneity of reports on the subject as presented above, we wanted to ensure histologic and corresponding serologic samples from the same patient [24,28,34]. Naturally, the sample analyzed is only a small cut-out from the entire aneurysm, typically from the left anterior wall during OAR. Thus, histologic appearance might be different at other points

of the circumference. This limitation occurs in every histologic study of this kind, yet might harbor severe observational bias. Given these circumstances, conclusions can only be drawn very carefully and warrant further validation in larger patient cohorts.

## 5. Conclusions

In a single-center German AAA patient cohort, the incidence of inflammatory and IgG4 positive samples might be very low and both entities have to be considered distinct disease phenotypes. Diagnosis seems most valid after postoperative histologic analysis. In this cohort, short-term operative outcomes were similar for both sub-groups compared to standard AAA open repair.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12124029/s1>, Figure S1: Additional example of IgG4 positive AAA staining. Figure S2: Degree of inflammation in AAA vessel wall. Figure S3: Inclusion flow chart. Table S1: Additional AAA characteristics and short-term clinical outcomes.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.S. and A.B.; methodology, M.C.N., S.W., C.R., H.S. and M.T.; software, D.Z., F.K. and P.M.; validation, C.R., H.-H.E., H.S., A.B. and N.S.; resources, C.R., H.-H.E., M.T. and A.B.; data curation, M.C.N., M.K. and N.S.; writing—original draft preparation, M.C.N., A.B., P.M. and N.S.; writing—review and editing, all authors; visualization, A.B.; funding acquisition, A.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Parts of the serum analysis included in this study were funded with a grant given to Albert Busch by the German Heart Foundation (F/46/18).

**Institutional Review Board Statement:** Patient data was pseudonymized for biobanking and anonymized for further analysis. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and tissue sampling was approved by the local ethics committees of the individual centers (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 2799/10, approved on 7 March 2019). The specific study was approved additionally (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 576/18S, approved on 7 March 2019).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects for biobank inclusion is possible in accordance with the ethical regulations stated above.

**Data Availability Statement:** All available data for this study has been included in the manuscript or the supplement.

**Acknowledgments:** We are grateful for the yearlong skilled technical assistance of Renate Hegenloh.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Sakalihan, N.; Michel, J.B.; Katsargyris, A.; Kuivaniemi, H.; Defraigne, J.O.; Nchimi, A.; Powell, J.T.; Yoshimura, K.; Hultgren, R. Abdominal aortic aneurysms. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2018**, *4*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Wanhainen, A.; Verzini, F.; Van Herzele, I.; Allaire, E.; Bown, M.; Cohnert, T.; Dick, F.; van Herwaarden, J.; Karkos, C.; Koelemay, M.; et al. Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2019**, *57*, 8–93. [[CrossRef](#)]
3. Chaikof, E.L.; Dalman, R.L.; Eskandari, M.K.; Jackson, B.M.; Lee, W.A.; Mansour, M.A.; Mastracci, T.M.; Mell, M.; Murad, M.H.; Nguyen, L.L.; et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* **2018**, *67*, 2–77.e2. [[CrossRef](#)]
4. Busch, A.; Hartmann, E.; Grimm, C.; Ergun, S.; Kickuth, R.; Otto, C.; Kellersmann, R.; Lorenz, U. Heterogeneous histomorphology, yet homogeneous vascular smooth muscle cell dedifferentiation, characterize human aneurysm disease. *J. Vasc. Surg.* **2016**, *66*, 1553–1564.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Curci, J.A.; Thompson, R.W. Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: Cause, consequence, or context? *J. Clin. Investig.* **2004**, *114*, 168–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Boyd, A.J. Intraluminal thrombus: Innocent bystander or factor in abdominal aortic aneurysm pathogenesis? *JVS Vasc. Sci.* **2021**, *2*, 159–169. [[CrossRef](#)]
7. Bobryshev, Y.V.; Lord, R.S. Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm. *Atherosclerosis* **2001**, *154*, 15–21. [[CrossRef](#)]

8. Gabel, G.; Northoff, B.H.; Balboa, A.; Becirovic-Agic, M.; Petri, M.; Busch, A.; Maegdefessel, L.; Mahlmann, A.; Ludwig, S.; Teupser, D.; et al. Parallel Murine and Human Aortic Wall Genomics Reveals Metabolic Reprogramming as Key Driver of Abdominal Aortic Aneurysm Progression. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e020231. [[CrossRef](#)]
9. Marquez-Sanchez, A.C.; Koltsova, E.K. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 989933. [[CrossRef](#)]
10. Haug, E.S.; Skomsvoll, J.F.; Jacobsen, G.; Halvorsen, T.B.; Saether, O.D.; Myhre, H.O. Inflammatory aortic aneurysm is associated with increased incidence of autoimmune disease. *J. Vasc. Surg.* **2003**, *38*, 492–497. [[CrossRef](#)]
11. Caradu, C.; Ammollo, R.P.; Dari, L.; Wanhainen, A.; Van Herzelee, I.; Bellmunt-Montoya, S.; Ducasse, E.; Berard, X. Management of Inflammatory Aortic Aneurysms—A Scoping Review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2023**, *65*, 493–502. [[CrossRef](#)]
12. Kim, I.Y.; Eun, Y.H.; Jeong, H.; Park, T.K.; Kim, H.; Lee, J.; Jang, S.Y.; Kim, J.S.; Koh, E.M.; Kim, D.K.; et al. Clinical characteristics and outcomes of 61 patients with chronic periaortitis including IgG4-related and non-IgG4-related cases. *Int. J. Rheum. Dis.* **2017**, *20*, 1751–1762. [[CrossRef](#)]
13. Prucha, M.; Sedivy, P.; Stadler, P.; Zdrahal, P.; Prokopova, P.; Voska, L.; Sedlackova, L. Abdominal aortic aneurysm as an IgG4-related disease. *Clin. Exp. Immunol.* **2019**, *197*, 361–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Raparia, K.; Molina, C.P.; Quiroga-Garza, G.; Weilbaecher, D.; Ayala, A.G.; Ro, J.Y. Inflammatory aortic aneurysm: Possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2013**, *6*, 469–475.
15. Kasashima, S.; Kasashima, F.; Kawashima, A.; Endo, M.; Matsumoto, Y.; Kawakami, K. Clinical Outcomes After Endovascular Repair and Open Surgery to Treat Immunoglobulin G4-Related and Nonrelated Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysms. *J. Endovasc. Ther.* **2017**, *24*, 833–845. [[CrossRef](#)]
16. Sakata, N.; Tashiro, T.; Uesugi, N.; Kawara, T.; Furuya, K.; Hirata, Y.; Iwasaki, H.; Kojima, M. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: The possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease. *Am. J. Surg. Pathol.* **2008**, *32*, 553–559. [[CrossRef](#)]
17. Capoccia, L.; Riambau, V. Endovascular repair versus open repair for inflammatory abdominal aortic aneurysms. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2015. [[CrossRef](#)]
18. Pelisek, J.; Hegenloh, R.; Bauer, S.; Metschl, S.; Pauli, J.; Glukha, N.; Busch, A.; Reutersberg, B.; Kallmayer, M.; Trenner, M.; et al. Biobanking: Objectives, Requirements, and Future Challenges-Experiences from the Munich Vascular Biobank. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 251. [[CrossRef](#)]
19. Trenner, M.; Radu, O.; Zschapitz, D.; Bohmann, B.; Biro, G.; Eckstein, H.H.; Busch, A. Can We Still Teach Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in The Endovascular Era? Single-Center Analysis on The Evolution of Procedural Characteristics Over 15 Years. *J. Surg. Educ.* **2022**, *79*, 885–895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Golledge, J.; Velu, R.; Quigley, F.; Jenkins, J.; Singh, T.P. Editor's Choice—Cohort Study Examining the Association Between Abdominal Aortic Size and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Aortic and Peripheral Occlusive and Aneurysmal Disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2021**, *62*, 960–968. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Du Bois, D.; Du Bois, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* **1989**, *5*, 303–311; discussion 312–313. [[PubMed](#)]
22. Bankhead, P.; Loughrey, M.B.; Fernandez, J.A.; Dombrowski, Y.; McArt, D.G.; Dunne, P.D.; McQuaid, S.; Gray, R.T.; Murray, L.J.; Coleman, H.G.; et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 16878. [[CrossRef](#)]
23. Stary, H.C.; Chandler, A.B.; Dinsmore, R.E.; Fuster, V.; Glagov, S.; Insull, W., Jr.; Rosenfeld, M.E.; Schwartz, C.J.; Wagner, W.D.; Wissler, R.W. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* **1995**, *92*, 1355–1374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Deshpande, V.; Zen, Y.; Chan, J.K.; Yi, E.E.; Sato, Y.; Yoshino, T.; Kloppel, G.; Heathcote, J.G.; Khosroshahi, A.; Ferry, J.A.; et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* **2012**, *25*, 1181–1192. [[CrossRef](#)]
25. Hamano, H.; Kawa, S.; Horiuchi, A.; Unno, H.; Furuya, N.; Akamatsu, T.; Fukushima, M.; Nikaido, T.; Nakayama, K.; Usuda, N.; et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 732–738. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Wallace, Z.S.; Naden, R.P.; Chari, S.; Choi, H.; Della-Torre, E.; Dicaire, J.F.; Hart, P.A.; Inoue, D.; Kawano, M.; Khosroshahi, A.; et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 7–19. [[CrossRef](#)]
27. Kasashima, S.; Zen, Y.; Kawashima, A.; Konishi, K.; Sasaki, H.; Endo, M.; Matsumoto, Y.; Kawakami, K.; Kasashima, F.; Moriya, M.; et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: Close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am. J. Surg. Pathol.* **2008**, *32*, 197–204. [[CrossRef](#)]
28. Kasashima, S.; Zen, Y.; Kawashima, A.; Endo, M.; Matsumoto, Y.; Kasashima, F. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* **2009**, *49*, 1264–1271; discussion 1271. [[CrossRef](#)]
29. Koo, B.S.; Koh, Y.W.; Hong, S.; Kim, Y.J.; Kim, Y.G.; Lee, C.K.; Yoo, B. Frequency of immunoglobulin G4-related aortitis in cases with aortic resection and their clinical characteristics compared to other aortitises. *Int. J. Rheum. Dis.* **2014**, *17*, 420–424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

30. Sakata, N.; Nabeshima, K.; Iwasaki, H.; Tashiro, T.; Uesugi, N.; Nakashima, O.; Ito, H.; Kawanami, T.; Furuya, K.; Kojima, M. Possible involvement of myofibroblast in the development of inflammatory aortic aneurysm. *Pathol. Res. Pract.* **2007**, *203*, 21–29. [[CrossRef](#)]
31. Husmann, L.; Huellner, M.W.; Gruenig, H.; Ledergerber, B.; Messerli, M.; Mestres, C.A.; Rancic, Z.; Hasse, B. Imaging characteristics and diagnostic accuracy of FDG-PET/CT, contrast enhanced CT and combined imaging in patients with suspected mycotic or inflammatory abdominal aortic aneurysms. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0272772. [[CrossRef](#)]
32. Kasashima, S.; Zen, Y.; Kawashima, A.; Endo, M.; Matsumoto, Y.; Kasashima, F.; Ohtake, H.; Nakanuma, Y. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *J. Vasc. Surg.* **2010**, *52*, 1587–1595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ishida, M.; Hotta, M.; Kushima, R.; Asai, T.; Okabe, H. IgG4-related inflammatory aneurysm of the aortic arch. *Pathol. Int.* **2009**, *59*, 269–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sakamoto, A.; Nagai, R.; Saito, K.; Imai, Y.; Takahashi, M.; Hosoya, Y.; Takeda, N.; Hirano, K.; Koike, K.; Enomoto, Y.; et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis—retrospective analysis of 11 case histories. *J. Cardiol.* **2012**, *59*, 139–146. [[CrossRef](#)]
35. Agaimy, A.; Weyand, M.; Strecker, T. Inflammatory thoracic aortic aneurysm (lymphoplasmacytic thoracic aortitis): A 13-year-experience at a German Heart Center with emphasis on possible role of IgG4. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2013**, *6*, 1713–1722.
36. Tang, J.; Cai, S.; Ye, C.; Dong, L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2020**, *50*, 354–359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Castelein, T.; Coudyzer, W.; Blockmans, D. IgG4-related periaortitis vs idiopathic periaortitis: Is there a role for atherosclerotic plaque in the pathogenesis of IgG4-related periaortitis? *Rheumatology* **2015**, *54*, 1250–1256. [[CrossRef](#)]
38. Perugino, C.A.; Wallace, Z.S.; Meyersohn, N.; Oliveira, G.; Stone, J.R.; Stone, J.H. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine* **2016**, *95*, e3344. [[CrossRef](#)]
39. Kan-o, M.; Kado, Y.; Sadanaga, A.; Tamiya, S.; Toyoshima, S.; Sakamoto, M. Immunoglobulin G4-related multiple cardiovascular lesions successfully treated with a combination of open surgery and corticosteroid therapy. *J. Vasc. Surg.* **2015**, *61*, 1599–1603. [[CrossRef](#)]
40. Suehiro, Y.; Seo, H.; Suehiro, S.; Hirai, H. Surgical strategy of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm with preoperative steroid therapy: A case report. *Ann. Vasc. Surg.* **2021**, *77*, 351.E1–351.E6. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.