

Zusammensetzung der aortalen Tunica media bei thorakoabdominellen  
Postdissektionsaneurysmen in Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten

Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigte  
Dissertation

vorgelegt von

Bernhard Hruschka

aus

Wien (Österreich)

Berichter: apl. Prof. Dr. med. Alexander Gombert  
Univ. -Prof. Dr. med. Florian Kahles

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2025

***Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online  
verfügbar.***

Meinen Eltern gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht in:

Doukas, P., Hruschka, B., Bassett, C., Buhl, E. M., Simon, F., Saraber, P., Jacobs, M. J., Uhl, C., Schurgers, L. J., & Gombert, A. (2025). Distribution and Maturity of Medial Collagen Fibers in Thoracoabdominal Post-Dissection Aortic Aneurysms: A Comparative Study of Marfan and Non-Marfan Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 14. <https://doi.org/10.3390/ijms26010014>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Anatomie der Aorta	1
1.1.1 Makroskopische Anatomie der Aorta	1
1.1.2 Allgemeine mikroskopische Anatomie der Aorta	1
1.1.3 Embryonalentwicklung der Aorta	2
1.2 Klinischer Hintergrund des thorakoabdominellen Aortenaneurysmas	3
1.2.1 Definition	3
1.2.2 Aortenaneurysmen und ihre Prävalenz	4
1.2.3 Kollagen	5
1.2.4 Glatte Muskelzellen (SMCs)	9
1.2.5 Allgemeine histopathologische Veränderungen in Postdissektionsaneurysmen	11
1.3 Durchführung von TAAA-Repairs	12
1.3.1 Endovaskulärer Aorten-Repair	12
1.3.2 Offener Aorten-Repair	13
<b>2 Zielsetzung</b>	<b>16</b>
2.1 Fragestellung und Hypothesen	16
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1 Studiendesign	18
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.2 Gewebeprobenentnahme	18
3.2 Histopathologische Analysen	19
3.2.1 Einbettung der Proben	20
3.2.2. Schneiden und Aufbereiten der Schnitte	21
3.2.3 Pikro-Siriusrot-Färbung	21
3.2.4 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE)	22
3.2.5 Immunhistologische Färbung von $\alpha$ -SMA und Calponin	23
3.2.6 Mikroskope, Aufnahmegeräte und Software	25
3.3 Allgemeine Histopathologie	26
3.4 Datenerfassung und statistische Analysen	27
3.4.1 Sammlung von Patientendaten	27

3.4.2 Analyse der Kollagenfasern in der Media	28
3.4.3 Intima-Media-Dicke (IMD) Messungen	31
3.4.4 Analyse des Anteils funktioneller glatter Muskelzellen (SMCs) in der Media	32
3.4.5 Statistische Methoden, Abbildungserstellung und Textbearbeitung	33
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1 Demographische Zahlen	34
4.2 Intima-Media-Dicke	35
4.3 Kollagenanteil in der Media	36
4.4 Alter der Kollagenfasern	38
4.4.1 Alter der Kollagenfasern bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten	38
4.4.2 Alter der Kollagenfasern bei männlichen und weiblichen Patienten	40
4.4.3 Alter der Kollagenfasern bei Patienten $\geq 50$ Jahre und $< 50$ Jahre	41
4.5 SMCs in der Media	43
4.6 Allgemeine Histopathologie	45
<b>5 Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>63</b>
<b>6 Summary</b>	<b>64</b>
<b>7 Literatur, Abbildungen und Tabellen</b>	<b>65</b>
7.1 Literaturverzeichnis	65
7.2 Abbildungsverzeichnis	76
7.3 Tabellenverzeichnis	78
<b>8 Anhang</b>	<b>79</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAA	Abdominelles Aortenaneurysma
ANGPT	Angiopoietin
ANOVA	Varianzanalyse
Adventitia	Tunica adventitia
BEVAR	Branched Endovascular Aortic Repair
CT	Computertomographie
ECM	Extrazelluläre Matrix
FEVAR	Fenestrated Endovascular Aortic Repair
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIF	Hypoxia-Induced Factor
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPF	High-Power-Field
IMD	Intima-Media-Dicke
Intima	Tunica interna
IQR	Interquartilsabstand
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung
KHK	Koronare Herzkrankheit
Media	Tunica media
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MEMA	Mukoide extrazelluläre Matrixakkumulation
MICE	Multiple Imputation mittels verketteter Gleichungen
MMP	Matrix-Metalloproteinase
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OP	Operation / Operationssaal
ROI	Range of interest
SMC	Glatte Muskelzelle (smooth muscle cell)
TAA	Thorakales Aortenaneurysma
TAAA	Thorakoabdominelles Aortenaneurysma
TGF- $\beta$	Transforming growth factor Beta
WSI	Whole slide image
VEGF	Vascular Endothelial Groth Factor
vSMC	Vascular type smooth muscle cell
$\alpha$ -SMA	alpha-smooth muscle actin

# 1 Einleitung

## 1.1. Anatomie der Aorta

### 1.1.1 Makroskopische Anatomie der Aorta

Die Aorta stellt die größte Arterie des Menschen dar und ist, wie bei allen Säugetieren, ein unpaariges Blutgefäß. Sie entspringt am Ausgang des linken Ventrikels des Herzens und gliedert sich in ihrem Verlauf in drei Abschnitte.

Beginnend an der Aortenklappe am Ausgang des linken Ventrikels, bis zum Austritt aus dem Perikard, befindet sich die wenige Zentimeter lange Aorta ascendens. Sie führt fast senkrecht nach kranial und aus ihr entspringen die Koronararterien.

Es schließt sich der Arcus aortae an, aus welchem sowohl der Truncus brachiocephalicus, als auch die A. carotis communis sinistra sowie die A. subclavia sinistra abgehen.

Den längsten der drei Teile bildet die Aorta descendens, welche man wiederum in Aorta thoracica und Aorta abdominalis unterteilt. Getrennt werden diese zwei Abschnitte durch das Zwerchfell. Aus der Aorta thoracica gehen unter anderem die versorgenden Arterien für das Perikard, den Ösophagus sowie mehrere Interkostalarterien ab. Mit dem Durchtritt durch den Hiatus aorticus im Diaphragma wird die Aorta zur Aorta abdominalis. Hier unterscheidet man nochmals in Aorta abdominalis suprarenalis und Aorta abdominalis infrarenalis. Aus dem suprarenalen Teil gehen als wichtige Arterien der Truncus coeliacus sowie die A. mesenterica superior ab. Kaudal des Abgangs der paarigen Aa. renales gibt der infrarenale Teil die A. mesenterica inferior sowie mehrere, das Rückenmark versorgende, Lumbalarterien ab, bevor er sich etwa auf Höhe des vierten Lendenwirbelkörpers in die Aa. iliacaes communes teilt (Schünke et al., 2022).

Die durchschnittliche Aorta eines ausgewachsenen Menschen ist etwa 30-40 cm lang und hat einen Durchmesser von 2,5-3,5 cm (Schünke et al., 2022).

### 1.1.2 Allgemeine mikroskopische Anatomie der Aorta

Bei der Aorta handelt es sich um eine Arterie vom elastischen Typ mit drei Wandschichten: Tunica interna (Intima), Tunica media (Media) und Tunica externa oder adventitia (Adventitia). Dabei besteht die Intima aus Endothelzellen auf einer Basalmembran mit subendothelialelem Bindegewebe (Wagenseil & Mecham, 2009).

Wohingegen die Media 35-50 Lagen glatter Muskelzellen (SMCs) und extrazellulärer Matrix, einschließlich Kollagen und Elastin enthält. Ebendiese glatten Muskelzellen regulieren die Wandspannung durch Kontraktion (Wolinsky & Glagov, 1967). Die Adventitia letztendlich verankert die Aorta im umliegenden Gewebe und enthält Vasa vasorum zur Blutversorgung (Mulligan-Kehoe & Simons, 2014).

### 1.1.3 Embryonalentwicklung der Aorta

In der dritten bis vierten Embryonalwoche bildet sich die paarige Aorta dorsalis aus mesodermalem Ursprung. Gleichzeitig entsteht der Bulbus aortae, aus dem die sechs Kiemenbogenarterien entspringen. Diese unterliegen einem kraniokaudalen Entwicklungsgradienten, wobei einige persistieren und wichtige Gefäße im Thorax- und Kopfbereich bilden. Ab der fünften Woche fusionieren linke und rechte Aorta dorsalis (Carlson, 2014).

Die linke vierte Kiemenbogenarterie entwickelt sich in der siebenten Woche zum Arcus aortae. Die rechte Aorta dorsalis obliteriert, während die linke zum Hauptgefäß wird und die spätere Aorta descendens/abdominalis bildet. Der grobe Aufbau der Aorta ist in der achten Embryonalwoche abgeschlossen (Elumalai & Ebami, 2016).

Dementsprechend entwickelt sich die Aorta aus Sicht der Embryonalentwicklung nicht aus einer einzelnen, ursprünglichen Struktur. Vielmehr stammen die SMCs in verschiedenen Abschnitten der Aorta aus unterschiedlichen embryonalen Quellen. Während die SMCs in der Aorta ascendens, dem Aortenbogen und proximalen Aorta descendens hauptsächlich von der Neuralleiste abstammen, haben die SMCs in der distalen Aorta descendens einen mesodermalen Ursprung (Majesky, 2007). Diese unterschiedliche Herkunft der SMCs führt zu einer heterogenen Zellpopulation entlang der Aorta, was sich in unterschiedlichen Genexpressionsprofilen und funktionellen Eigenschaften widerspiegelt (Cheung et al., 2012).

Die verschiedenen SMC-Populationen tragen zur Bildung einer segmentspezifischen ECM bei. So produzieren z.B. die von der Neuralleiste abstammenden SMCs in der aufsteigenden Aorta und im Aortenbogen tendenziell mehr Elastin, während die mesodermalen SMCs in der absteigenden Aorta eher zur Produktion von Kollagen neigen (Wasteson et al., 2008). Diese unterschiedliche ECM-Zusammensetzung kann die biomechanischen Eigenschaften der verschiedenen Aortenabschnitte beeinflussen und

möglicherweise zur unterschiedlichen Anfälligkeit für Aneurysmenbildung in verschiedenen Aortenregionen beitragen (Lindsay & Dietz, 2011).

## 1.2 Klinischer Hintergrund des thorakoabdominellen Aortenaneurysmas

### 1.2.1 Definition

Das ursprünglich aus dem Altgriechischen kommende Wort „Aneurysma“ bedeutet Erweiterung. Thorakoabdominelle Aortenaneurysmen (TAAA) sind demnach per definitionem eine Erweiterung der thorakalen und abdominellen Aorta. Diese Ektasie muss, um als Aneurysma gewertet zu werden, mehr als das 1,5-fache des ursprünglichen Gefäßdurchmessers betragen. Physiologisch beträgt der Durchmesser der Aorta abdominalis und Aorta thoracalis ca. 2,5-3,5 cm (Aggarwal et al., 2011).

Aortenaneurysmen beruhen allgemein auf einer Schwächung der Gefäßwand, die durch verschiedene Faktoren bedingt sein kann. Zu den Hauptursachen zählen degenerative Prozesse, Dissektionen, Bindegewebserkrankungen, Traumata und Infektionen. Degenerative Veränderungen sind besonders bei älteren Patienten häufig und gehen oft mit Atherosklerose einher (Isselbacher, 2005). Hierbei kommt es zu einer Verdünnung und Schwächung der Aortenwand durch Abbau von Elastin und Kollagen sowie zum Verlust von glatten Muskelzellen. Dissektionen entstehen durch einen Einriss der Intima, wodurch Blut in die Aortenwand eindringt und diese weiter schwächt (Goldfinger et al., 2014). Bei Bindegewebserkrankungen, wie dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom, liegt eine genetisch bedingte Schwäche des Bindegewebes vor, die die Aortenwand anfälliger für Aneurysmen macht. Traumatische Aneurysmen können nach stumpfen oder penetrierenden Verletzungen des Thorax auftreten. Infektiöse oder mykotische Aneurysmen sind selten, können aber durch bakterielle oder fungale Infektionen der Aortenwand entstehen (Elefteriades & Farkas, 2010).

Im Gegensatz zu rein abdominellen bzw. rein thorakalen Aneurysmen betreffen TAAA sowohl die thorakale als auch die abdominelle Aorta, überschreiten also das Zwerchfell. Die Klassifikation erfolgt im Allgemeinen nach Crawford, mit Modifikation nach Safi und unterscheidet sich nach Höhe und Ausdehnung der Pathologie, wie in Abbildung 1 zu sehen (Crawford et al., 1986). Crawford et al. entwickelten diese Einteilung, um eine standardisierte Beschreibung der Aneurysmaausdehnung zu ermöglichen und damit die

Operationsplanung sowie den Vergleich von Behandlungsergebnissen zu erleichtern. Heutzutage bildet sie die Grundlage für die Planung des chirurgischen Eingriffs.

#### TAAA-Klassifikation nach Crawford

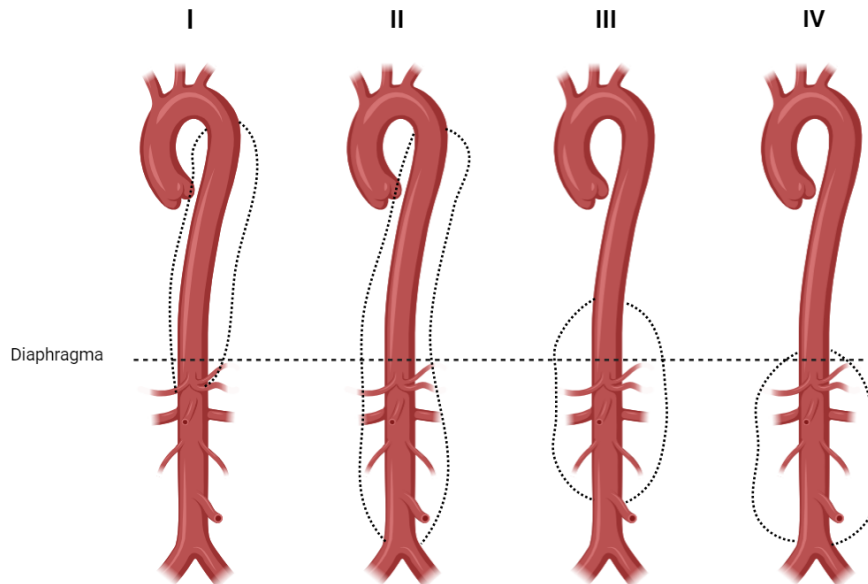


Abbildung 1: Crawford's TAAA Klassifikationsschema (eigene Abbildung, erstellt mit Biorender.com)

#### 1.2.2 Aortenaneurysmen und ihre Prävalenz

TAAAs stellen mit einer Prävalenz von ca. 2 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Deutschland eine seltene Erkrankung dar, die jedoch für die betroffenen Patienten gravierend verlaufen kann (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2024). Obwohl es kaum Daten zu unabhängigen Risikofaktoren für die Ausbildung von TAAAs gibt, gelten für sie eine Kombination der Risikofaktoren von thorakalen (TAAAs) und abdominellen Aortenaneurysmen (AAAs).

In der Gruppe der TAAAs sind Patienten mit Bindegewebserkrankungen überdurchschnittlich repräsentiert. Hier führt die Bindegewebsschwäche zu einer besonders großen Ausdehnung der Aneurysmen (Cury et al., 2013).

Insgesamt stellen TAAAs nur 3 % aller Aortenaneurysmen dar (Stein & Elefteriades, 2011). Im Vergleich dazu sind abdominelle Aortenaneurysmen (AAAs) häufig anzutreffende Erkrankungen mit zwischen 1,3 % und 12,5 % Betroffenen in der Gesamtbevölkerung. Viele der (meist zufällig) entdeckten AAAs bleiben allerdings zeitlebens der Patienten ohne Behandlungsindikation. Risikofaktoren für AAAs sind

Alter, männliches Geschlecht, positiver Raucherstatus, arterielle Hypertonie sowie koronare Herzkrankheit (KHK) (Altobelli et al., 2018).

TAAAs haben eine Prävalenz von ca. 0,16 % (Gouveia e Melo et al., 2022). Die Risikofaktoren, welche zur Ausbildung eines thorakalen Aortenaneurysmas führen, umfassen hohes Alter, arterielle Hypertonie, positiven Raucherstatus, bikuspidale Aortenklappe, Atherosklerose sowie genetische Faktoren wie Marfan- oder Loeys-Dietz-Syndrom (Harris et al., 2016).

### 1.2.3 Kollagen

#### 1.2.3.1 Kollagentypen

Die ECM spielt eine entscheidende Rolle für die strukturelle Integrität und Funktion der Aortenwand. Um die multifaktoriellen Veränderungen bei TAAAs besser zu verstehen, ist es wichtig, die einzelnen Komponenten der ECM im Detail zu betrachten. Eine besonders wichtige Komponente stellt dabei das Kollagen dar. Kollagenfasern (griechisch: kolla = Leim) stellen den größten Teil des Bindegewebes in Säugetieren dar (ca. 30 %) und sind die wesentlichen Strukturproteine. Aktuell sind 28 verschiedene Kollagene bekannt, wobei die Kollagene I–IV die wichtigsten Vertreter darstellen, die in Tabelle 1 dargestellt sind (Ricard-Blum, 2011).

Tabelle 1: Wichtige Kollagenarten

Kollagen	Eigenschaften
Kollagen I	Macht 90 % des gesamten Körperkollagens aus und kommt hauptsächlich in Sehnen, Faszien, Knochen und im Stroma aller Organe sowie in Organkapseln, Dentin, Cornea und großen Gefäßen vor. Besonders dichte Lagerung, daher sehr derbe, feste Eigenschaften.
Kollagen II	Fibrillär, vorwiegend in hyalinem und elastischem Knorpel, Vorkommen z.B. im Glaskörper des Auges.
Kollagen III	Besonders häufiges Vorkommen in Regenerations- oder Narbengewebe. Bildet Retikulinfasern und kann mit andern Kollagentypen kopolymerisieren, kommt in einigen Geweben als Lamina

	fibroreticularis unter der Basallamina vor sowie in lymphatischen Organen, Haut, Herzklappen, Gingiva, Darm, großen Gefäßen
Kollagen IV	Bildet das Grundgerüst der Basallamina.

Kollagen ist als wesentlicher Strukturbestandteil der Gefäßwand in allen Schichten der Aortenwand enthalten, wobei es in unterschiedlichen Konzentrationen und Formen in der Intima, Media und Adventitia vorkommt. In der Intima findet sich Kollagen hauptsächlich in der subendothelialen Schicht, wo es zur Stabilität der Endothelzellschicht beiträgt. Die Media enthält den größten Anteil an Kollagen, das hier zusammen mit elastischen Fasern und glatten Muskelzellen die mechanische Festigkeit und Elastizität der Aorta gewährleistet. In der Adventitia bildet Kollagen ein dichtes Netzwerk, das die Aorta mit dem umliegenden Gewebe verbindet und zusätzliche strukturelle Unterstützung bietet (Wagenseil & Mecham, 2009).

Über die gesamte Gefäßwand, vor allem aber in der Media, sind die Kollagene I und III die wichtigsten Vertreter. Kollagen I hat besonders derbe Eigenschaften, sorgt für Zugstärke und strukturelle Stabilität der Gefäßwand. Kollagen III hingegen hat einen vergleichsweise elastischeren Charakter und trägt zur Dehnbarkeit des Gefäßes bei. Im pathologischen Kontext ist Kollagen III vor allem in Regenerations- und Narbengewebe zu finden. Der Anteil von Kollagen I in der Aortenwand beträgt ca. 85 %, der von Kollagen III ca. 11 % (Kong et al., 2013). Im Prozess der Reifung akkumulieren die Fasern des Kollagens I und bilden dicke Faserbündel aus, wohingegen Kollagen III als relativ dünne Faser persistiert. Unter anderem dadurch erklärt sich auch die relativ lange Umsatzzeit des Kollagens I im Vergleich zum kurzlebigen Kollagen III (Kong et al., 2013). Diese beiden Kollagentypen sind die maßgeblichen zugkraft- und strukturverleihenden Komponenten der ECM der Media in der Aortenwand. In der Anfangsphase der Aneurysmabildung wird die Kollagensynthese im Sinne eines Reparaturmechanismus angeregt, wohingegen in späteren Phasen die Degradation der Kollagenfasern die Neusynthese übersteigt (Satta et al., 1997).

Im Kontext von Aneurysmen sind Veränderungen des Kollagengehalts und der Zusammensetzung, sowie der Struktur der einzelnen Kollagenfibrillen maßgeblich mit dem Aneurysmaprogress und dem damit verbundenen Rupturrisiko vergesellschaftet (Sakalihasan et al., 2005; Tsamis et al., 2013).

### *1.2.3.2 Kollagenaufbau und -synthese*

Jeweils drei helikal aufgebaute, linksgängige Aminosäureketten (Prokollagen) lagern sich zu einer rechtsgängigen Superhelix bzw. Tripelhelix zusammen, welche durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird. Diese wird Tropokollagen genannt und bildet Fasern aus. Diese Fasern wiederum haben einen vergleichsweise hohen Anteil an Prolin und Glycin sowie hydroxylierter Aminosäuren, woraus eine besonders stabile Quervernetzung und Stabilisierung der Kollagenmatrix erwächst.

Mehrere Kollagenfasern lagern sich zur nächsthöheren Organisationseinheit, den Kollagenfibrillen zusammen. Diese werden um ca. 1/5 ihrer Länge versetzt zusammengelagert, wodurch elektronenmikroskopisch die charakteristische Querstreifung entsteht, welche D-Periode genannt wird.

Kollagen wird in der Gefäßwand, zunächst im Intrazellulärraum, hauptsächlich durch Fibroblasten, jedoch auch durch SMCs, synthetisiert. Es entstehen alpha1- und alpha2-Prokollagene und am C- bzw. N-terminalen Ende Propeptide, welche für die spätere Zusammensetzung zu Tripelhelizes wichtig sind. Nach Hydroxylierung der Prolylreste und Glykosylierung der Hydroxylreste lagern sich die einzelnen Komponenten zur Tripelhelix zusammen, die an den Enden zusätzlich mit Disulfidbrückenbindungen stabilisiert sind. Nach dem Transport in den Extrazellulärraum erlangt die Tripelhelix durch die Entfernung der Propeptide hydrophobe Eigenschaften und wird zum Tropokollagen. Schließlich lagern sich mehrere Tropokollagene zu Kollagenfibrillen zusammen (Lüllmann-Rauch, 2009; Ricard-Blum, 2011).

### *1.2.3.3 Kollagen in Aneurysmen*

Störungen im Kollagenhaushalt spielen nach aktuellem Stand der Forschung eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von Aortenaneurysmen. In der gesunden Aorta verleiht Kollagen, insbesondere die Typen I und III, der Gefäßwand Zugfestigkeit und strukturelle Integrität. Bei der Entstehung und Progression von Aneurysmen kommt es zu multiplen Veränderungen im Kollagenmetabolismus, die maßgeblich zur Schwächung der Aortenwand beitragen.

In AAAs wurde eine erhöhte Kollagensynthese als kompensatorischer, der Schwächung der Gefäßwand entgegenwirkender Mechanismus beobachtet (Thompson et al., 2002). Paradoxe Weise geht dies jedoch mit einem verstärkten Kollagenabbau einher, was zu einer Netto-Abnahme des Kollagengehalts in der Gefäßwand führt. Abdul-Hussien et al.

(2007) zeigten, dass in AAAs die Aktivität von kollagenabbauenden Enzymen, insbesondere Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Cathepsinen, signifikant erhöht ist. Dies resultiert in einer Störung des Gleichgewichts zwischen Kollagensynthese und -abbau.

Bei TAAs zeigt sich ein anderes Bild. Borges et al. (2009) berichteten von einer verminderten Expression von Kollagen Typ I und III in TAAs, was auf eine gestörte Kollagensynthese hindeutet. Interessanterweise scheinen die Veränderungen im Kollagenmetabolismus bei TAAs weniger ausgeprägt zu sein als bei AAAs, was möglicherweise zu den unterschiedlichen klinischen Verläufen beiträgt (Borges et al., 2009).

In der aktuellen Forschung weitgehend unterrepräsentiert ist die Untersuchung von Gefäßwandbestandteilen in Aneurysmen von Patienten mit und ohne genetische Bindegewebserkrankungen. Bei Patienten mit Marfan-Syndrom wurden bereits spezifische Veränderungen im Kollagenmetabolismus nachgewiesen. Lindeman et al. (2010) zeigten, dass die Kollagenfasern in Marfan-assoziierten Aneurysmen eine veränderte Mikroarchitektur aufweisen, was zu einer verminderten biomechanischen Stabilität führt (Lindeman et al., 2010).

Es ist wichtig zu betonen, dass die meisten Studien sich entweder auf AAAs oder TAAs konzentrieren. Daten zu TAAAs sind vergleichsweise rar, was eine Forschungslücke darstellt. Außerdem gibt es nur wenige Studien, die direkt echte Aneurysmen mit Postdissektionsaneurysmen vergleichen.

Neuere Forschungsansätze konzentrieren sich auf die Rolle von microRNAs in der Regulation des Kollagenmetabolismus bei Aortenaneurysmen. Beispielsweise zeigten Maegdefessel et al. (2012), dass die Modulation bestimmter microRNAs den Kollagenabbau in experimentellen Aneurysmen beeinflussen kann, was potenzielle therapeutische Ansätze eröffnet (Maegdefessel et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Veränderungen im Kollagenmetabolismus ein zentrales Element in der Pathogenese von Aortenaneurysmen darstellen. Während die grundlegenden Mechanismen bei AAAs und TAAs ähnlich sind, gibt es doch spezifische Unterschiede, die weiterer Aufmerksamkeit bedürfen. Insbesondere für TAAAs und Postdissektionsaneurysmen besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, um die spezifischen Veränderungen im Kollagenmetabolismus besser zu verstehen.

#### 1.2.4 Glatte Muskelzellen (SMCs)

Glatte Muskelzellen (englisch = smooth muscle cells, SMCs) sind spindelförmige Zellen ohne Querstreifung, welche Aktin-, Myosin- und Intermediärfilamente sowie einen zentral gelegenen länglichen Kern enthalten. SMCs enthalten dense bodies (Desminfilamente), an denen Aktin- und Intermediärfilamente inserieren (analog zur Z-Scheibe bei quergestreifter Muskulatur). Dadurch erscheint glatte Muskulatur in der immunhistochemischen Färbung zum Teil granuliert, aber nicht gestreift. Aktin- und Myosinfilamente bilden in SMCs ein nicht längs geordnetes, sondern diffuses, gitterförmiges Netzwerk. Im Gegensatz zu quergestreifter Muskulatur enthält glatte Muskulatur kein Troponin. Der vermutlich wichtigste Unterschied liegt allerdings in der Regenerationsfähigkeit. Skelettmuskulatur ist nur sehr begrenzt regenerationsfähig, im Gegensatz dazu besitzen SMCs die Fähigkeit zur Regeneration durch Teilung. Als Quelle für neue Zellen dienen dabei sogenannte Satellitenzellen, welche ruhende Myoblasten darstellen und durch einen Reiz zur Proliferation angeregt werden können. Außerdem können SMCs mediatorgetriggert andere Konformationszustände annehmen. Die SMCs, die in der Gefäßwand vorkommen, werden auch vascular type smooth muscle cells (vSMCs) genannt (Lüllmann-Rauch, 2009).

SMCs spielen als zellulärer Hauptbestandteil der Media im Zusammenspiel mit Kollagen und Elastin der ECM ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathologie von TAAAs. Die Elastizität und kontraktilen Eigenschaften von Arterien werden maßgeblich durch die aktive Kontraktion der SMCs und die passive Dehnung der elastischen Lamellen, bestehend aus Kollagen- und Elastinfasern, bestimmt. Diese Eigenschaften ermöglichen es den SMCs, den Gefäßdurchmesser, und dadurch den Blutdruck sowie den Blutfluss zu regulieren. Insbesondere die SMCs in der Aorta sind hohen Druckverhältnissen, Scherkräften und pulsierendem Blutfluss ausgesetzt. In großen Arterien kontrahieren SMCs, um die normale Form der Arterie während der Systole aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz dazu sind SMCs in kleinen Widerstandsarterien für die Regulierung der Blutflussverteilung verantwortlich, indem sie den Durchmesser dieser kleinen Arterien verringern (Cao et al., 2022a; Yamin & Morgan, 2012).

##### *1.2.4.1 SMCs in der Embryonalentwicklung der Aorta*

Die SMCs der Aortenwand sind grundsätzlich, wie der Großteil des kardiovaskulären Systems, mesodermalen Ursprungs. Im Bereich der Aorta ascendens sowie des

Aortenbogens allerdings werden die mesodermalen SMCs der primitiven Aorta im Verlauf der Entwicklung durch SMCs aus der Neuralleiste, welche ektodermalen Ursprungs sind, ersetzt. Somitische SMCs umhüllen somit die Aorta ascendens, während die SMCs der Aorta descendens mesodermal bleiben (Pouget et al., 2006).

Diese SMCs unterliegen im weiteren Verlauf epigenetischen Veränderungen. Durch ihre interzellulären Verbindungen bilden sie zusammen mit Kollagenfasern und elastischen Fasern der ECM den Großteil der Aortenwand. Die Zusammensetzung ist allerdings von Segment zu Segment unterschiedlich und somit auch die Wandeigenschaften der Aorta. Deswegen stellt sie einen möglichen Ansatzpunkt zur Aneurysmabildung dar (Jana et al., 2019).

#### *1.2.4.2 SMCs in Aneurysmen*

In der gesunden Aortenwand tragen SMCs maßgeblich zur strukturellen Integrität der Gefäßwand und der Aufrechterhaltung des Gefäßtonus bei. Im pathophysiologischen Kontext von Aortenaneurysmen kommt es zu komplexen Veränderungen in der SMC-Dichte und der phänotypischen Ausbildung von SMCs.

In AAAs wurde eine signifikante Abnahme der SMC-Dichte beobachtet. López-Candales et al. zeigten eine Reduktion der SMC-Dichte um 74 % in AAAs im Vergleich zu gesunden Aorten. Diese Abnahme wird hauptsächlich durch eine erhöhte Apoptoserate erklärt, die mit einer gesteigerten Expression von p53, einem Marker für Zellzyklusarrest und programmierten Zelltod, einhergeht (López-Candales et al., 1997).

Bei TAAs zeigt sich ein etwas anderes Bild. Jauhiainen et al. berichteten, dass in TAAs Apoptose und Seneszenz der SMCs im Vordergrund stehen (Jauhiainen et al., 2022). Interessanterweise wurde von Li et al. die Proliferation von mTOR-abhängigen SMCs sogar als kausaler Faktor für die Entstehung von TAAs diskutiert (G. Li et al., 2020).

Ein wichtiger Aspekt, der in der Literatur zunehmend Beachtung findet, ist der phänotypische Switch von SMCs im Kontext von Aortenaneurysmen. Unter normalen Bedingungen weisen SMCs in der Aortenwand einen kontraktilen Phänotyp auf, der für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus wichtig ist. Bei pathologischen Zuständen wie Aneurysmen kann jedoch ein Switch zu einem synthetischen Phänotyp auftreten. Dieser Prozess, auch als phänotypische Modulation bekannt, ist durch eine verminderte Expression kontraktiler Proteine und eine erhöhte Produktion von extrazellulären Matrixkomponenten gekennzeichnet. Cao et al. beschrieben, dass dieser Switch zu einer

verstärkten Proliferation und Migration von SMCs führen kann, was wiederum zur Verdickung der Intima und zur Destabilisierung der Mediastruktur beiträgt (Cao et al., 2022). Bei Marfan-Patienten könnte dieser Prozess durch die chronische Aktivierung des TGF- $\beta$ -Signalwegs noch verstärkt sein, wie von Crosas-Molist et al. berichtet wurde. Die Autoren zeigten, dass SMCs aus der Aorta von Marfan-Patienten eine erhöhte TGF- $\beta$ -Signalaktivität aufwiesen, was mit einer verstärkten Produktion von Matrixproteinen und einer veränderten Zellmorphologie einhergeht (Crosas-Molist et al., 2015).

Die beschriebenen Veränderungen in der SMC-Dichte und -Funktion, zusammen mit der Degeneration von ECM-Bestandteilen, führen zu einer progressiven Schwächung der Aortenwand. Diese strukturelle Beeinträchtigung erhöht das Risiko für weiteres Aneurysmawachstum und schlussendlich sogar für eine Ruptur. Angesichts dieser fortschreitenden Schwächung der Aortenwand ist bei Erreichen bestimmter Größenkriterien oder bei symptomatischen Aneurysmen eine operative Sanierung indiziert.

#### 1.2.5 Allgemeine histopathologische Veränderungen in Postdissektionsaneurysmen

Postdissektionsaneurysmen weisen mehrere charakteristische histopathologische Veränderungen auf, die besonders entzündliche und degenerative Prozesse umfassen. Diese Veränderungen spielen mit ECM-, sowie SMC-Degeneration zusammen und somit eine entscheidende Rolle sowohl in der Pathogenese als auch der Progression der Aneurysmen.

Im Bereich der Entzündungszeichen lässt sich häufig eine Infiltration der Aortenwand durch verschiedene Immunzellen beobachten. Wie bei Bruijn et al. beschrieben, lässt sich die Immunreaktion auf eine Dissektion in eine akute und eine chronische Phase unterteilen (Bruijn et al., 2021). Auch zeigten He et al., dass die neutrophile Infiltration besonders in der akuten Phase als Reaktion auf eine akute Gewebeschädigung während der initialen Dissektion auftritt und mit der Aktivierung proinflammatorischer Zytokine assoziiert ist (He et al., 2006a). Makrophagen hingegen sind sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase präsent und spielen durch Phagozytose eine zentrale Rolle bei der Gewebereparatur und dem Remodeling der Aortenwand. Sie können perivaskulär oder diffus in der Aortenwand verteilt sein. Sie tragen auch maßgeblich zur Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen bei, die zum Abbau extrazellulärer Matrix führen.

Zu den degenerativen Veränderungen zählen vor allem zystische Medianekrosen, die durch den Verlust glatter Muskelzellen und die Akkumulation mukoider Substanzen in der Media charakterisiert sind. Diese mukoide extrazelluläre Matrix-Akkumulation (MEMA) zeigt sich histologisch als basophile, PAS-positive Ablagerungen und ist ein Schlüsselmerkmal der Aortenwanddegeneration. He et al. konnten nachweisen, dass das Ausmaß der MEMA mit dem Risiko einer Aortenruptur korreliert (He et al., 2006a). Kalzifizierungen in Form von Mikro- oder Makrokalzifikationen in der Media können ebenfalls auftreten und zur Versteifung der Aortenwand beitragen.

Strukturelle Veränderungen umfassen kapilläre Proliferation, die als Neovaskularisation in der Media und Adventitia in Erscheinung tritt und als Reaktion auf lokale Hypoxie verstanden werden kann. Die Media-Fibrosierung, gekennzeichnet durch Kollagenanreicherung mit Verdrängung elastischer Fasern, stellt einen Reparaturmechanismus dar, der durch Versteifung der Aortenwand die biomechanischen Eigenschaften dieser auf lange Sicht negativ beeinflusst.

### 1.3 Durchführung von TAAA-Repairs

TAAAs haben ab einem Durchmesser von 5,5 cm bei Frauen und 6 cm bei Männern eine Indikation zur OP, die durch ein gesteigertes Rupturrisiko gerechtfertigt wird. Dieses muss immer gegen das patientenspezifische OP-Risiko abgewogen werden. Hier spielen Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Ausbreitung der Pathologie, aber auch der Patientenwunsch eine Rolle. Ist das Aneurysma größtmäßig unter der OP-Indikationsschwelle, sieht man im Verlauf nur ein minimales oder kein Aneurysmawachstum oder übersteigt das OP-Risiko den erwarteten Mehrwert einer operativen Behandlung, wird ein konservatives Prozedere verfolgt. Hier stehen eine konsequente Blutdruckeinstellung, Ansetzen eines Statins und eines Thrombozytenaggregationshemmers (z.B. ASS) sowie die Therapie von Grunderkrankungen und Minimierung von Lifestyle-Risikofaktoren im Vordergrund.

Im Allgemeinen können zwei Formen der operativen Therapie unterschieden werden. Die endovaskuläre und die offene Ausschaltung des Aneurysmas (Murana et al., 2016).

#### 1.3.1 Endovaskulärer Aorten-Repair

Beim endovaskulären Aorten-Repair wird über Zugangswege in der Leistenregion beidseits (perkutan oder als cut-down) eine Aortenprothese eingebracht. Da bei TAAAs

oftmals Viszeral- und Nierengefäße mitbetroffen sind, werden fenestrierte (FEVAR) oder gebrachte Aortenprothesen (BEVAR) mit selektiven Abgängen verwendet. Diese können entweder individuell für den Patienten angefertigt (custom-made) oder in Standardgrößen vorgefertigt (off-the-shelf) sein. Einmal eingebracht, werden die Prothesen unter Röntgenkontrolle exakt platziert und freigesetzt. In der Regel sind endovaskuläre Aortenprothesen selbstexpandierende, gecoverte Stents. Durch eine proximale Landungszone vor Beginn und eine distale Landungszone nach Ende der Pathologie wird das Aneurysma ausgeschaltet (Rocha et al., 2020).

Der Vorteil eines endovaskulären Ansatzes ist die deutlich geringere Invasivität und vergleichsweise einfachere chirurgische Handhabbarkeit. Nachteilig ist eine begrenzte Lebensdauer der Prothesen sowie die Möglichkeit einer Dislokation der Prothese oder eines Endoleaks, das folglich zu einer weiteren Perfusion des Aneurysmasackes führen kann (Davidović et al., 2022).

### 1.3.2 Offener Aorten-Repair

Kommt ein endovaskulärer Ansatz nicht in Frage oder sprechen Begleitumstände für ein offenes Vorgehen, tendiert man zu einem offenen Aorten-Ersatz. Dieser stellt einen höchstgradig invasiven Eingriff dar und bedarf deshalb einer exakten Indikationsstellung, welcher in der Regel ein umfassendes kardiopulmonales work-up vorausgeht (Davidović et al., 2022). Die Planung der Operation erfolgt anhand von CT-Bildern.

Der offene TAAA-Repair finden in Crawford-Lagerung (ca. 45° rechtsseitige Rücken-Seitenlage, linker Arm oberhalb des Kopfes nach rechts ausgelagert, wie in Abbildung 2 mit angedeuteter Schnittführung zu sehen), mit Neuromonitoring mit motorisch evozierten Potenzialen (MEPs), unter selektiver Intubation der beiden Hauptbronchien, permanenter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) statt. Seit mehreren Jahren ist auch der Einsatz von perioperativer Liquordrainage zur Verbesserung des neurologischen Outcomes Standard (Coselli et al., 2002; Frankort et al., 2024; Jacobs et al., 2007; Safi et al., 1996).



Abbildung 2: Lagerung nach Crawford bei offenem TAAA-Repair mit angedeuteter Schnittführung (Mit Modifikationen aus: Frankort et al., 2024)

Es folgt eine Thorako-Phreno-Laparotomie. Je nach Ausprägung der Pathologie wird nach Mobilisation des Darms sowie Deflatierung des linken Lungenflügels das Aneurysma dargestellt. Es wird ein proximaler und distaler Klemmplatz geschaffen. Über zwei Leistenschnitte werden die Aa. und Vv. femorales communes beidseits dargestellt und die Herz-Lungen-Maschine zur Perfusion der unteren Körperhälfte venös und arteriell kanüliert. Der Situs mit den jeweiligen Segmenten ist in Abbildung 3 zu sehen. Es folgt die Ausklemmung und Eröffnung des Aneurysmas. Sofern beteiligt, werden Truncus coeliacus und A. mesenterica superior sowie gegebenenfalls Interkostal- oder Lumbalarterien zur Vermeidung einer Darm- oder Spinalischämie selektiv kanüliert und an die HLM angeschlossen. Um das hypoxiesensible Nierengewebe bestmöglich zu protektieren, werden die Nierenarterien ebenfalls selektiv kanüliert und mit kardioplegischer Lösung gespült (Grab et al., 2022). Nach Entfernung jeglichen Thrombenmaterials aus dem Aneurysmasack folgt die Ausmessung der Aortenprothese (i.d.R. Dacron-Material) sowie die proximale Anastomose. Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und beide Aa. renales, sowie gegebenenfalls Interkostal- oder Lumbalarterien, werden mittels selektiver Bypässe in die Aortenprothese eingenäht.

Die distale Anastomose, gefolgt vom schichtweisen Verschluss des Aneurysmasackes über der Prothese, der Faszien-, subcutanen-, und Hautschichten komplettieren den offenen Aorten-Repair (Jacobs et al., 2007). Je nach Aneurysma-Ausprägung und OP-Planung können einzelne Schritte sowie deren Reihenfolge abweichen.

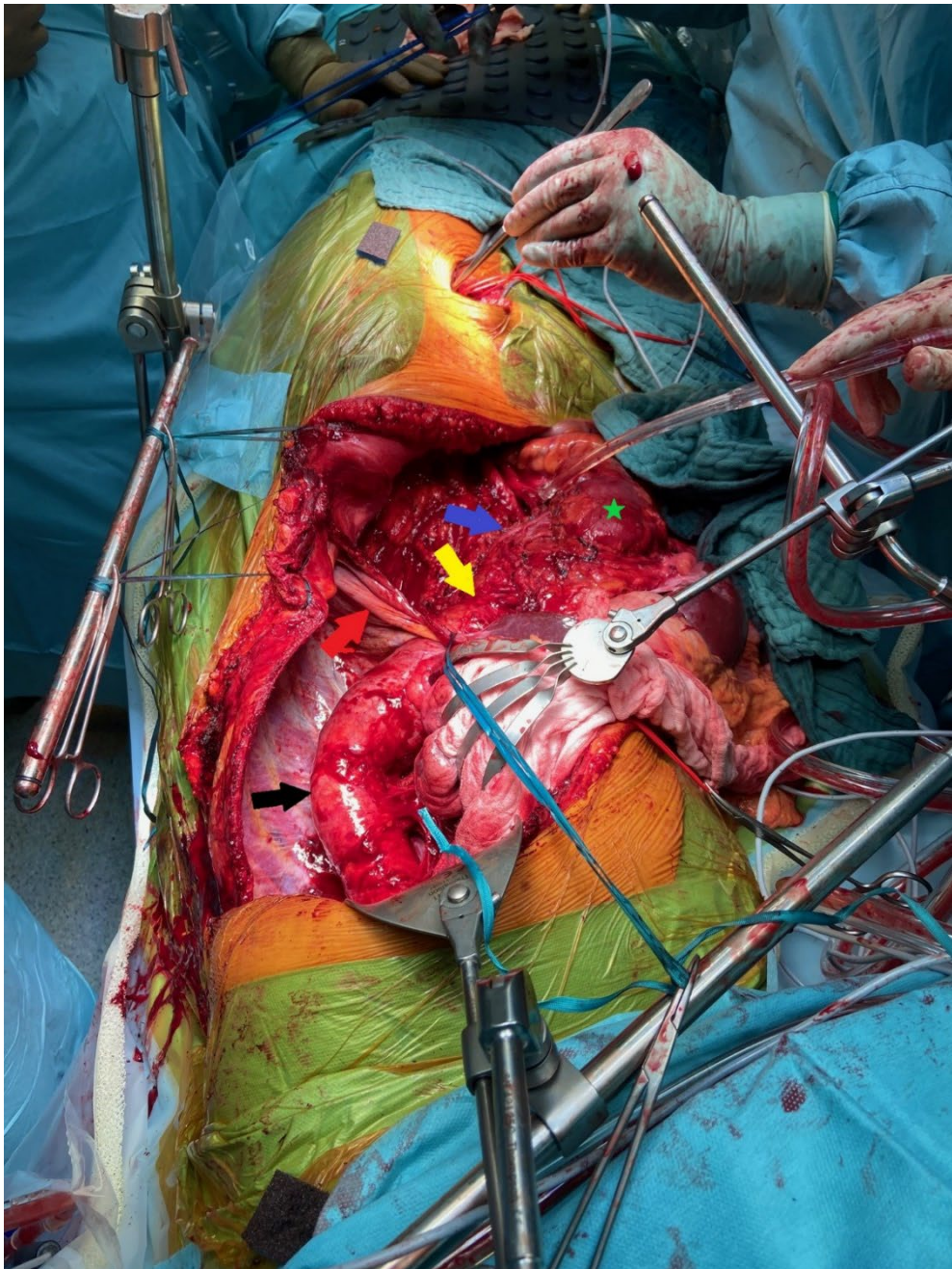


Abbildung 3: Situs bei offenem TAAA-Repair. (Schwarzer Pfeil: thorakales Segment, gelber Pfeil: suprarenales Segment, blauer Pfeil: infrarenales Segment, roter Pfeil: Zwerchfell, grüner Stern: linke Niere) (Eigene Abbildung)

## 2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist es, durch die Sammlung und Analyse von Gewebeproben aus der aneurysmatischen Aortenwand einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathogenese von TAAAs zu leisten. Neben der Evaluation des Reifungsgrades der Kollagenfasern und der Identifikation von Unterschieden zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten umfasst die Studie eine systematische Erfassung allgemeiner histopathologischer Veränderungen. Dazu zählen Entzündungszeichen, degenerative Prozesse und strukturelle Alterationen der Aortenwand. Durch die Analyse von Gewebeproben aus verschiedenen Segmenten der aneurysmatischen Aorta sollen Erkenntnisse über die Verteilung und Degeneration von Kollagenfasern, glatten Muskelzellen sowie begleitender Entzündungs- und Degenerationsphänomene gewonnen werden. Die Untersuchungen zielen darauf ab, spezifische Charakteristika der ECM, SMCs und histopathologischen Veränderungen bei TAAAs zu identifizieren und mögliche Unterschiede zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten aufzudecken. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zu einem tieferen Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen beitragen und könnten in Zukunft die Grundlage für verbesserte diagnostische und therapeutische Ansätze in der Patientenversorgung bilden.

### 2.1 Fragestellung und Hypothesen

Auf Basis der aktuell vorhandenen Literatur stellen wir mehrere Hypothesen auf.

Bezüglich der Verteilung und des Alters der Kollagenfasern in der Media würden wir erwarten, dass Marfan-Patienten aufgrund der genetisch alterierten Bindegewebsstruktur eine veränderte Kollagenstruktur aufweisen. Studien wie die von Lindeman et al. haben bereits Unterschiede in der Kollagen-Architektur bei Marfan-Patienten in AAAs gezeigt (Lindeman et al., 2010). Es wäre dementsprechend denkbar, dass Marfan-Patienten einen geringeren Anteil an funktionsfähigen, reifen Kollagenfasern und möglicherweise eine erhöhte Kollagendegeneration aufweisen.

Im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den jeweiligen aortalen Segmenten könnte man davon ausgehen, dass sowohl bei Marfan- als auch bei Nicht-Marfan-Patienten Variationen in der Kollagenverteilung und -reifung zu beobachten sind. Diese Annahme basiert auf Studien, die regionale Unterschiede in der Aortenwandstruktur, sowohl bei Menschen als auch bei Primaten, beschrieben haben (Komutrattananont et al., 2019; D.

S. Li et al., 2023; Qiu et al., 2007). Wir erwarten, dass der infrarenale Bereich aufgrund der höheren hämodynamischen Belastung möglicherweise einen höheren Anteil an funktionellen, reifen Kollagenfasern aufweist.

Bezüglich der glatten Muskelzellen hypothetisieren wir, dass durch die genetisch bedingt veränderte ECM bei Marfan-Patienten die Menge und Funktionalität der SMCs in der Media verringert sein könnte. Studien, wie die von Qiu et al., haben die Bedeutung von SMCs für die Integrität der Aortenwand und ihre mögliche Rolle bei der Aneurysmabildung aufgezeigt (Qiu et al., 2007). Li et al. beschreiben deutliche Veränderungen von SMCs in Aorten von Marfan-Patienten (D. S. Li et al., 2023).

Postdissektions-TAAAs zeigen unabhängig vom Marfan-Status charakteristische Entzündungsmuster (neutrophile Infiltration, Makrophagenaktivierung) und degenerative Prozesse (Media-Fibrosierung), die sich zwischen den Aortensegmenten unterscheiden (Bruijn et al., 2021). Dementsprechend würden wir auch in unserem Patientenkollektiv Unterschiede zwischen den einzelnen Aortensegmenten, allerdings nicht zwingend zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, erwarten.

Die Forschungsfragen lauten daher:

1. Inwieweit unterscheiden sich die Verteilung und der Reifegrad der Kollagenfasern in der Media zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten?
2. Besteht ein Unterschied in der Verteilung und dem Reifegrad der Kollagenfasern in der Media von Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten zwischen den jeweiligen aortalen Segmenten (thorakal, suprarenal, infrarenal)?
3. Gibt es Unterschiede in der Verteilung von funktionellen glatten Muskelzellen zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, bzw. zwischen den aortalen Segmenten? Lassen sich unterschiedliche Degenerationsmuster der SMCs feststellen?
4. Welche charakteristischen allgemeinen Entzündungs- und Degenerationsmuster lassen sich in den verschiedenen Aortensegmenten identifizieren, und wie unterscheiden sich diese zwischen den Patientengruppen?

Entlang dieser Fragen wurde die Studie ausgerichtet und die Methoden entsprechend gewählt.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Die Studie wurde gemäß den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Aachen geprüft und genehmigt (EK102/20). Alle Patienten gaben vor Beginn der Studienteilnahme ihr schriftliches Einverständnis, nachdem sie ausführlich über Zweck, Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt wurden.

#### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie umfasste Patienten mit TAAAs, die sich einem offenen TAAA-Repair in der Uniklinik Aachen unterzogen. Eingeschlossen wurden ausschließlich erwachsene Patienten über 18 Jahre mit Postdissektionsaneurysmen, die elektiv operiert wurden. Ausgeschlossen wurden hingegen Patienten mit anderen Arten von Aortenaneurysmen, die nicht als TAAAs klassifiziert waren, sowie Aneurysmen, die nicht auf eine Dissektion zurückzuführen waren. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit mykotischen Aneurysmen, anderen Bindegewebserkrankungen als dem Marfan-Syndrom, traumatischen oder akut rupturierten Aneurysmen.

#### 3.1.2 Gewebeprobenentnahme

Die Sammlung der Gewebeproben erfolgte intraoperativ. Durch den Operateur wurde ein geeigneter Teil der Aortenwand aus dem wahren Lumen, in dem alle Schichten der Aortenwand vorhanden waren aus den jeweiligen Segmenten (siehe Abbildung 3) reseziert. Das Resektat wurde vom sterilen Operationsfeld abgegeben, auf einer keimarmen Unterlage mit Schere und Pinzette zerkleinert und auf die jeweiligen Probengefäße aufgeteilt. Anschließend wurden die Proben aus dem OP in den Laborbereich gebracht, wo jene, welche zur histologischen Untersuchung gedacht waren, in konischen Zentrifugierungsgefäßen mit 20 ml Volumen in Formaldehyd-Lösung (3,5 %-4

%) gelagert wurden. Der Ablauf der Probengewinnung im OP wird in Abbildung 4 bildlich illustriert.

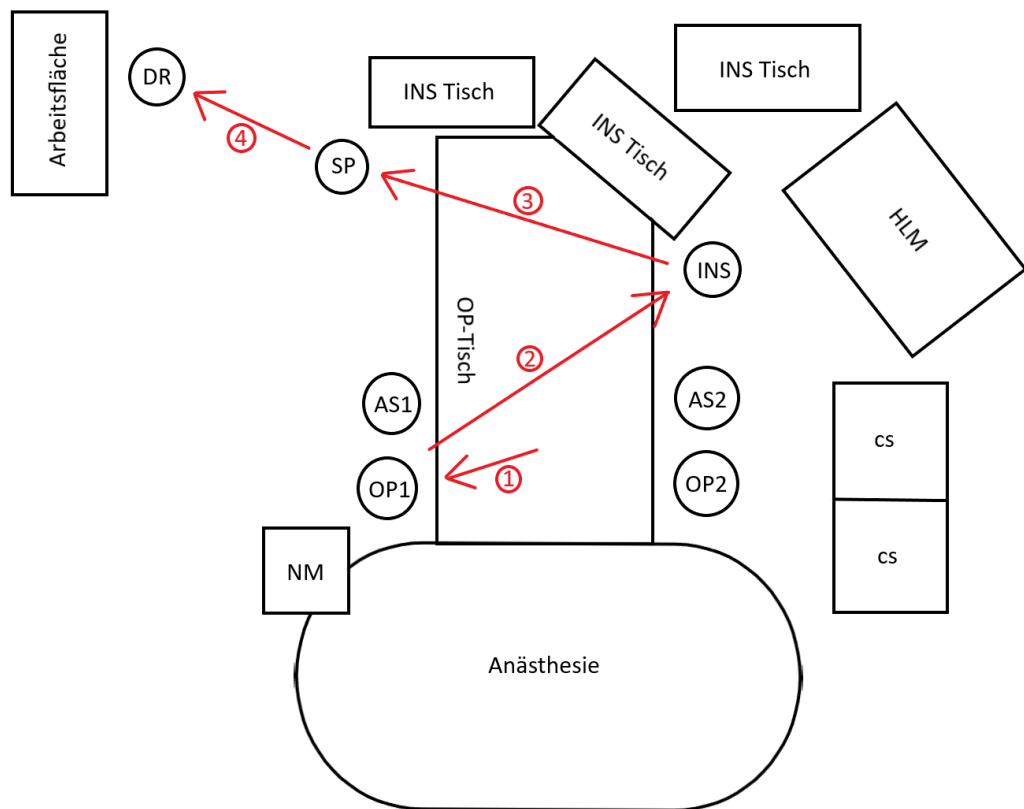


Abbildung 4: Schematische Aufsicht auf den OP-Bereich. Ablauf der Probengewinnung im OP-Saal. (eigene Abbildung)

OP= Operateur, AS= Assistent, INS= Instrumentierende OP-Pflege (steht. auch auf der patientenlinken Seite), INS-Tisch= Instrumentiertisch, HLM= Herz-Lungen-Maschine, CS= Cellsaver, NM= Neuromonitoring, SP= OP-Pflege Springer, DR= Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Doktorand

### 3.2 Histopathologische Analysen

Die frisch intraoperativ gewonnen Proben wurden noch im OP in Formaldehyd-Lösung (3,5 %-4 %) zur Fixierung eingelegt. In diesen verblieben die Proben für drei bis vier Tage. Sollte das Präparat deutliche Sklerosierungen der Gefäßwand aufweisen, wurde die Probe anschließend an die Formaldehyd-Lösung noch für wenige Tage bis eine Woche zur Entkalkung in 5 % EDTA-Formalin-Lösung gelagert, bis das Präparat weich genug war, um geschnitten zu werden.

### 3.2.1 Einbettung der Proben

Um eine histologische Untersuchung von Gewebe zu ermöglichen, müssen die Proben in eine stabile Matrix eingebettet werden. Nur so können am Mikrotom ausreichend dünne Schnitte angefertigt werden, die für eine mikroskopische Analyse vonnöten sind. Eine Standardmethode stellt die Fixation in Paraffin dar. Paraffin ist eine wachsartige Substanz, welche hauptsächlich aus langkettigen Kohlewasserstoffen besteht. Es dient als Fixierungsmittel, welches die Gewebestruktur konserviert und stabilisiert (Zhanmu et al., 2020).

Die Entwässerung und Fixierung wurde vollautomatisch mit dem Gerät "Gewebeentwässerungsautomat mtm" der Firma SLEE Mainz (Mainz, Deutschland) durchgeführt. Das folgende Protokoll läuft über 14 h unter permanentem Vakuum und erhöhter Temperatur (Ethanol 40 °C, Paraffin 60 °C) ab.

Es folgte die Einbettung in Paraffin.

Einbettungsprotokoll:

Lösung	Dauer	Vorgang
Ethanol 70 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 70 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 96 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 96 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 100 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 100 %	01:00:00	Dehydrierung
Ethanol 100 %	01:00:00	Dehydrierung
Xylol	01:00:00	Vorbereitung zur Einparaffinierung
Xylol	01:00:00	Vorbereitung zur Einparaffinierung
Xylol	01:00:00	Vorbereitung zur Einparaffinierung
Paraffin	01:00:00	Einparaffinieren
Paraffin	01:00:00	Einparaffinieren
Paraffin	01:00:00	Einparaffinieren
Paraffin	01:00:00	Einparaffinieren

### 3.2.2. Schneiden und Aufbereiten der Schnitte

Im vorliegenden Fall wurden die Schnitte mit einem Mikrotom der Marke Leica SM200R (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) angefertigt. Aufgrund der oft derben Beschaffenheit der zu schneidenden Präparate wurden extra harte Klingen der Marke Feather Microtome Blade N35HR (Feather Safety Razor Co., Osaka, Japan) benutzt. Die Schnittstärke beträgt bei allen in die Studie eingeschlossenen Präparaten zwei Mikrometer. Nach dem Schneiden wurden die Schnitte zum erneuten geschmeidig machen des Paraffins in ein Wasserbad mit 45 °C verbracht. Nun konnten die Schnitte auf Objektträger aufgebracht werden. Es folgte eine Hellfeld-mikroskopische Übersichtsprüfung auf Risse, Falten und Vollständigkeit des Präparats. Über Nacht wurden die Schnitte noch bei 32 °C auf einen Paraffin-Strecktisch gelegt.

### 3.2.3 Pikro-Siriusrot-Färbung

Bei der Pikro-Siriusrot Färbung handelt es sich um eine histologische Färbemethode, die hauptsächlich zur Visualisierung von Kollagenfasern in Gewebeproben verwendet wird. Bei dieser Technik wird Pikro-Siriusrot, ein Anilinfarbstoff, auf die Gewebeschnitte aufgetragen. Kollagen wird rot gefärbt und ist unter Hellfeldmikroskopie später auch als rot erkennbar. Unter Polarisationsmikroskopie variiert die Farbpalette von dunklem Rot über Orange und Gelb bis Grün und Türkis. Dies erlaubt die Bestimmung der Orientierung und vor allem die Reife der Fasern. Während Rot-Orange reifere, rigidere Fasern des Kollagen Typs I darstellt, kann man jüngere, elastischere Fasern an helleren Grüntönen erkennen. Somit lässt sich eine Aussage über das Alter und damit den Umsatz der Kollagenfasern treffen (Junqueira et al., 1979).

Die einparaffinierten Schnitte wurden auf Objektträger übertragen und nach folgendem Schema unter Verwendung des Färbekits: „Pikro-Siriusrot für Kollagen I und III“ der Firma Morphisto (Morphisto GmbH, Offenbach, Deutschland) mit der Art-Nr. 13425 gefärbt.

Färbeprotokoll:

Lösung	Dauer	Vorgang
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Ethanol 96 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern

Ethanol 80 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Ethanol 70 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Ethanol 60 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Aqua nondest / Leitungswasser	00:04:00	Spülen
Weigerts Eisenhämatoxylin	00:08:00	Färben
Aqua dest.	00:00:05	Spülen
Aqua nondest /Leitungswasser	00:10:00	Bläuen
Aqua dest.	00:00:05	Spülen
Pikro-Siriusrot	01:00:00	Färben
Essigsäure 30 %ig	00:01:00	Spülen
Essigsäure 30 %ig	00:01:00	Spülen
Ethanol 96 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Entwässern
Ethanol 96 %, vergällt mit 1% MEK	00:04:00	Entwässern
Isopropanol (2-propanol)	00:04:00	Entwässern
Xylol	00:10:00	Vorbereitung zum Eindecken
Xylol	00:10:00	Vorbereitung zum Eindecken
Eindeckmittel (Xylolhaltig)	00:04:00	Vorbereitung zum Paraffinieren

### 3.2.4 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE)

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) stellt eine der gängigsten Färbemethoden dar. Sie besteht im Wesentlichen aus zwei Färbestoffen. Einerseits das basische Hämatoxylin, welches sich vor allem an sauren Gewebekomponenten, wie sauren Proteinen und Zellkernen, die es blau bis violett färbt, anlagert. Andererseits Eosin, das ein saurer Farbstoff ist und sich vor allem an basischen Bestandteilen im Gewebe, wie Zellzytoplasma und kollagenem Bindegewebe, anlagert. Zellzytoplasma und extrazelluläre Strukturen präsentieren sich unter diesem Farbstoff rosa bis rötlich. Durch die Kombination dieser Farbstoffe kann eine kontrastreiche Darstellung der Zellarchitektur und Gewebezusammensetzung erreicht werden (Szász et al., 2023).

Die einparaffinierten Schnitte wurden auf Objektträger übertragen und nach folgendem Schema gefärbt. Es wurden die Färbekits: „Hämalaun“ der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) mit der Art-Nr. 1.09249.2500 sowie „Eosin G“ der Firma Roth-Chemie (Karlsruhe, Deutschland) mit der Art.- Nr. X883.2 verwendet.

### Färbeprotokoll:

Lösung	Dauer	Vorgang
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Isopropanol 100 %	00:05:00	Wässern
Isopropanol 100 %	00:05:00	Wässern
Isopropanol 96 %	00:05:00	Wässern
Isopropanol 70 %	00:05:00	Wässern
Aqua dest.	00:08:00	Spülen
frisch filtriertes Hämalun	00:05:00	Färben
Aqua nondest / Leitungswasser	00:10:00	Spülen
Eosinlösung 0,1 %	00:05:00	Färben
Aqua nondest / Leitungswasser	00:00:10	Spülen
Aqua nondest / Leitungswasser	00:00:20	Spülen
Isopropanol 80 %	10x tunken	Entwässern
Isopropanol 96 %	10x tunken	Entwässern
Isopropanol 100 %	20x tunken	Entwässern
Xylol	20x tunken	Vorbereitung zum Eindecken
Vitoclud	1-2 Tropfen	Eindecken

### 3.2.5 Immunhistologische Färbung von $\alpha$ -SMA und Calponin

Zur Beurteilbarkeit von glatten Muskelzellen wurde eine immunhistologische Färbung gewählt. Diese färbt spezifisch Alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) an, was Teil des kontraktiven Apparates von glatten Muskelzellen ist (Brozovich et al., 2016; Cao et al., 2022). Calponin ist ein Kalzium-bindendes Protein, das die Muskelkontraktion reguliert, indem es die Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität hemmt (Brozovich et al., 2016). Die kombinierte Färbung dieser beiden Marker ermöglicht die Identifikation und Quantifizierung der SMCs. Auch gibt sie begrenzt Aufschluss über die Kontraktilität der SMCs in der Media der aneurysmatischen Aortenwand.

Als Blocking Solution wurde BLOXALL® Endogenous Blocking Solution, Peroxidase and Alkaline Phosp von Vector Laboratories (Newark, USA) benutzt. Die Anti-Mouse und Anti-Rabbit-Seren waren von der Firma Vector Laboratories (Newark, USA) ImmPRESS

REAGENT Anti-Rabbit IgG, bzw. ImmPRESS REAGENT Anti-Mouse Ig. Zum Verdünnen der Antikörper wurde Antibody Diluent Cat. No.: ZUCO25-100 von Zytomed Systems (Berlin, Deutschland) benutzt. Als Primärantikörper wurden Rabbit monoclonal Recombinant Anti-Calponin 1 antibody [EP798Y] (ab46794) von Abcam (Cambridge, Vereinigtes Königreich), sowie Monoclonal Mouse Anti-Human Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 von Agilent Technologies (Santa Clara, USA) genutzt. Schließlich wurde für die Färbung Vector NovaRED® Substrate Kit, Peroxidase (HRP) SK-4800 von Vector Laboratories (Newark, USA) verwendet.

Färbeprotokoll:

Lösung	Dauer	Vorgang
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Xylol	00:10:00	Entparaffinieren
Ethanol 96 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Ethanol 80 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Ethanol 70 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Ethanol 60 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Wässern
Aqua dest	00:05:00	Wässern
Aqua nondest. / Leitungswasser	00:05:00	Spülen
Aqua nondest. / Leitungswasser	00:05:00	Spülen
Blocking solution-Biozol SP-6000	00:10:00	Blocken
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
Horse serum (Anti-Rabbit und Anti-Mouse IgG)	00:40:00	Inkubieren
-	00:01:00	Abschütteln
Primär-AK: Mouse aSMA (1:400) und Rabbit Calponin (1:200) - Verdünnung mit Antibody Diluent	08:00:00	Inkubation bei 04°C
-	00:30:00	Ruhen bei Raumtemperatur
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen

Sekundär-AK: Donkey-Anti-Mouse und Donkey-Anti-Rabbit	00:50:00	Inkubation bei Raumtemperatur
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
Substrat Novared	00:04:00	Färbung, Beobachtung der Farbänderung
TBS-Puffer	00:05:00	Waschen
Aqua nondest. / Leitungswasser	00:05:00	Spülen
Hämalaun-Lösung	00:00:45	Gegenfärben
Aqua nondest. / Leitungswasser	00:08:00	Spülen
Ethanol 60 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Entwässern
Ethanol 70%, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Entwässern
Ethanol 80 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Entwässern
Ethanol 96 %, vergällt mit 1 % MEK	00:04:00	Entwässern
Xylol	00:10:00	Vorbereitung zum Eindecken
Xylol	00:10:00	Vorbereitung zum Eindecken
Vitoclud	1-2 Tropfen	Eindecken

### 3.2.6 Mikroskope, Aufnahmegeräte und Software

Alle HE- und Piko-Siriusrot Schnitte sowie die immunhistologischen Präparate wurden mit einem digitalen Slidescanner "FRITZ Slidescanner" der Firma Precipoint (München, Deutschland) im interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) der Uniklinik Aachen mit 20-facher Vergrößerung eingescannt. Die Scan-Software des Slidescanners war "MicroPoint v.2021-01". Die so angefertigten PreciPoint-WSI-Images konnten mit der Viewer-Software "ViewPoint Free license v.1.0.0.9628" angesehen werden. Zur Auswertung mussten die Dateien mit der Converter-Software "ConvertPoint v1.0.0.299" in ein .svs Format umgewandelt werden. Alle folgenden mit dem Fritz Slidescanner aufgenommenen Abbildungen haben eine 20-fache Vergrößerung, allerdings einen variablen Zoom, mit dem weitere Vergrößerungen digital erreicht werden können.

Die Auswertung der Piko-Siriusrot-Schnitte mit Polarisationsmikroskopie fand bei unseren Kooperationspartnern der Universität Maastricht im Department for Pathology

des MUMC+ in Maastricht, Niederlande, statt. Es wurde ein Leica 5000b Mikroskop (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) mit einer speziell zur Auswertung von Piko-Siriusrot-Schnitten unter Polarisationsmikroskopie geschriebenen Software von Dr. Jack Cleutjens (Department for Pathology des MUMC+, Maastricht, Niederlande) verwendet.

### 3.3 Allgemeine Histopathologie

Die allgemeine histopathologische Auswertung der HE-gefärbten Schnitte erfolgte in enger Zusammenarbeit mit einem externen Pathologen, Prof. em. Dr. Mamdouh Afify. Proben aller drei Aortensegmente (thorakal, suprarenal, infrarenal) wurden unter folgenden Auswertungsparametern systematisch analysiert: Entzündungszeichen (Neutrophile Granulozyten: Infiltration in die Media; Makrophagen: perivaskuläre oder diffuse Ansammlungen; andere mononukleäre Zellen: Lymphozyten, Plasmazellen), degenerative Veränderungen (Nekrose: Zystische Medianekrosen oder Koagulationsnekrosen; Kalzifizierung: Mikro-/Makrokalzifikationen in der Media) und strukturelle Veränderungen (kapilläre Proliferation: Neovaskularisation in der Media; Media-Fibrosierung: Kollagenanreicherung mit Verdrängung elastischer Fasern).

Im Rahmen der Bewertung der SMC-Veränderungen wurden folgende Parameter untersucht: Kernverlust (Reduktion der SMC-Kernzahl pro Flächeneinheit (HPF: High-Power Field, 40× Zoom) und Desorganisation (Auflösung der laminären Schichtung). Tabelle 2 stellt das Bewertungssystem nach Bruijn et al. dar, welches hier mit Modifikationen zur Anwendung kam (Bruijn et al., 2021).

Tabelle 2: Modifiziertes semiquantitatives Bewertungssystem nach Brujn et. al.

Score	Definition	Beispielkriterien (Degenerative Veränderungen / Entzündungszeichen)
1	Keine/ nicht nachweisbar	Keine Infiltrate, $\leq 5$ Makrophagen/HPF, 10-30% Fibrose
2	Geringgradig	Fokale Infiltrate, 30-80% Fibrose - disseminiert
3	Mäßiggradig	Multifokale Infiltrate, 30-80% Fibrose - diffus
4	Mäßig bis schwer	Konfluierende Areale, $>80\%$ Fibrose - disseminiert
5	Hochgradig	Diffuse Infiltrate, $>80\%$ Fibrose - diffus

Für SMC-spezifische Parameter wurde der Score wie folgt erweitert:

Kernverlust:

- Score 1:  $\geq 15$  Kerne/HPF
- Score 5:  $\leq 5$  Kerne/HPF

Desorganisation:

- Score 1: Intakte laminäre Schichtung
- Score 5: Vollständiger Architekturverlust

Das Ziel war es, eine standardisierte und reproduzierbare Erfassung allgemeiner histopathologischer Veränderungen in den untersuchten Aortensegmenten zu gewährleisten. Durch das adaptierte semiquantitative Bewertungssystem nach Bruijn et al. können Entzündungsaktivität, degenerative Prozesse sowie SMC-spezifische Veränderungen differenziert betrachtet werden. Die Einbindung eines Fachpathologen (Prof. em. Dr. Mamdouh Afify) gewährleistete die Validität der Befundung.

### 3.4 Datenerfassung und statistische Analysen

#### 3.4.1 Sammlung von Patientendaten

Die allgemeinen Patientendaten, wie Alter, Geschlecht, Marfan-Status oder Crawford-Typ wurde dem in der Uniklinik Aachen verwendeten Patientenverwaltungssystem „Medico“ aus den Voruntersuchungen und Arztbriefen von diversen Aufenthalten entnommen. Die Richtigkeit der Daten wurde vom Versuchsleiter gewährleistet.

### 3.4.2 Analyse der Kollagenfasern in der Media

Zur Bilderanalyse wurde die Open-Source Software „QuPath“ (Open source software for digital pathology image analysis, Version 0.3.4) herangezogen. Diese ist im Vergleich zu anderen gängigen Bildverarbeitungsprogrammen wie ImageJ / Fiji aufgrund besserer Handhabung und Rechenleistung ungleich geeigneter zur Auswertung von Whole Slide Images (WSI), wie sie im vorliegenden Fall untersucht wurden (Bankhead et al., 2017; Humphries et al., 2021).

Grundsätzlich wurde bei der Analyse von Kollagen und glatten Muskelzellen auf eine bildgestützte Analyse mittels Colour Threshold zurückgegriffen. Die angewendeten Färbemethoden eigneten sich besonders für diese Art der Analyse (Bankhead et al., 2017).

#### 3.4.2.1 Analyse des Kollagenanteils in der Media

Nach Konvertierung der PreciPoint WSI-Images in .svs Dateien mittels der Converter-Datei „ConvertPoint“ konnten die Bilder in QuPath eingelesen werden. Es folgte eine Simple Tissue Detection, welche automatisch jenen Teil des Objektträgers, auf dem das Gewebe aufgebracht war, ausschnitt, wie in Abbildung 5 zu sehen. Der Bereich, welcher ausgewählt werden soll, wird Range of Interest (ROI) genannt. Dazu wurde ein niedriger Threshold gewählt.



Abbildung 5: Mit niedrigem Threshold ausgewählte ROI für ganzes Gewebestück (eigene Abbildung)

Anschließend wurde manuell die Tunica media des Präparats ausgeschnitten, wie in Abbildung 6 zu sehen. Etwaige Falten oder Risse im histologischen Präparat wurden aus der Auswahl exkludiert, um eine störungsfreie Messung zu gewährleisten. Der gewählte Ausschnitt wurde bei allen Präparaten durch einen unabhängigen Pathologen kontrolliert und bestätigt.



Abbildung 6: Aortenwand mit in QuPath ausgewählter Media als ROI (eigene Abbildung)

Darauffolgend wurde ein Threshold, welcher das Rot der Kollagenfasern am besten detektiert, mit geeigneten Einstellungen definiert. Unterhalb des Colour thresholds wurde das Gewebe als „positiv“ gewertet, oberhalb als „negativ“. Somit konnten die dunkleren Kollagenfasern detektiert und der hellere Rest ausgeschlossen werden. Ein Teil der Media mit appliziertem Threshold ist in Abbildung 7 zu sehen. Anschließend wurde der prozentuale Anteil der als „positiv“ gewerteten Fläche im Vergleich zur Gesamtfläche des ausgeschnittenen Teils der Media, gemessen (Travers et al., 1996; Tsochatzis et al., 2014). Die Werte wurden automatisiert aus dem Programm in eine Excel-Tabelle übertragen und im Anschluss manuell überprüft.

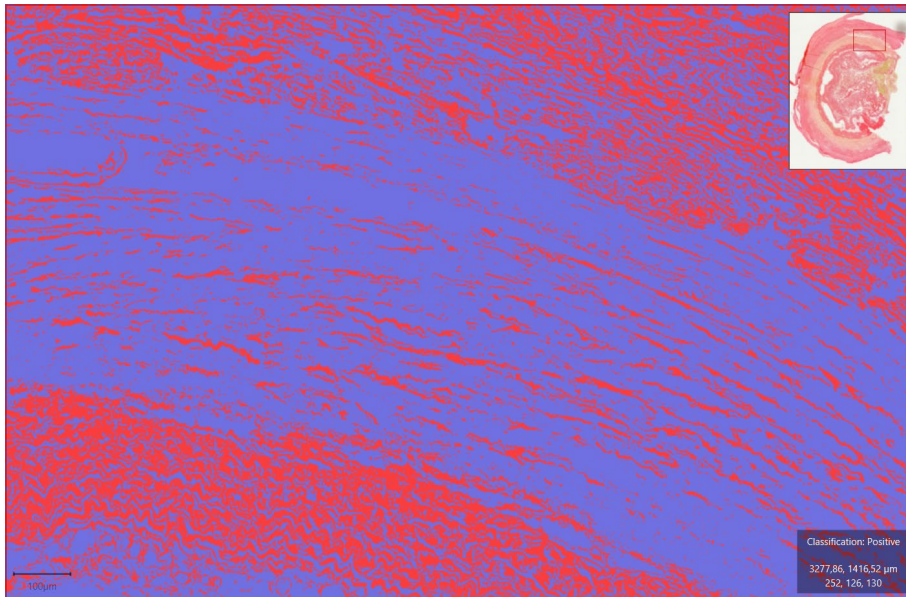


Abbildung 7: Media (mit angeschnittener Intima und Adventitia, die jedoch nicht in der ROI inkludiert waren) mit angewandtem Threshold (eigene Abbildung)

#### 3.4.2.2 Sirius-Rot-Polarisationsmikroskopie

Bereits im Vorfeld mit Picosirius-Rot gefärbte Schnitte wurden unter zirkular polarisiertem Licht analysiert. Dabei erschienen reife, dickere Kollagenfasern (Kollagen I) in einem rötlichen bis orangefarbenen Farbton, während unreifere, dünnere Fasern, die frisch synthetisiert wurden (Kollagen III), einen grünlich bis türkisen Ton aufwiesen (siehe Abbildung 8).

Die Färbung mit Picosirius-Rot in Kombination mit polarisiertem Licht stellt eine etablierte Methode zur Untersuchung von Kollagenfasern in Gewebeproben dar (Lattouf et al., 2014). Der Farbstoff lagert sich parallel zur Längsachse der Kollagenfasern an und verstärkt deren Doppelbrechung (Birefringenz) unter polarisiertem Licht.

Die Farbe der Kollagenfasern hängt dabei von mehreren Faktoren, wie z.B. dem Kollagentyp, der Packungsdichte und der Dicke der Fasern, ab.

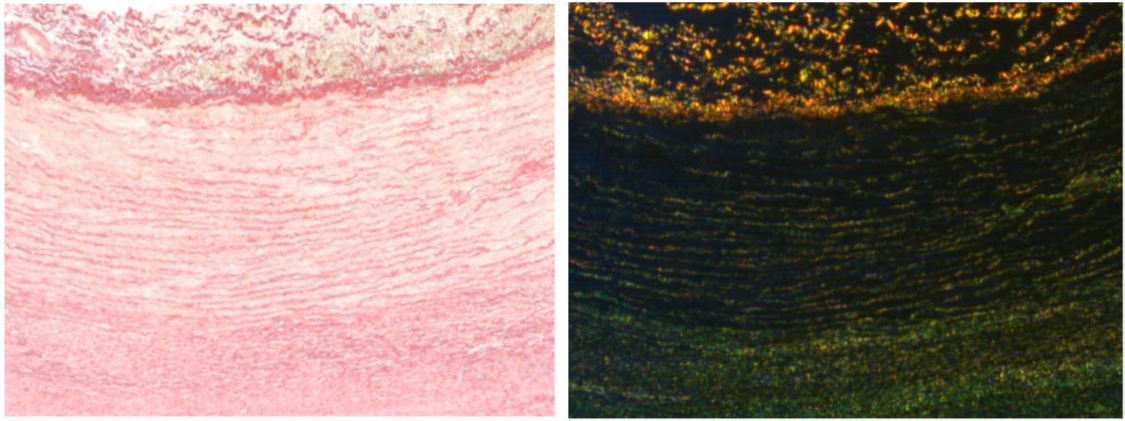


Abbildung 8: Vergleich eines Picosirius-Rot-gefärbten Präparats (Non-Marfan, suprarenal), links als Hellfeldmikroskopie, rechts mit Polarisationsfilter, Vergrößerung x40 (eigene Abbildung)

### 3.4.3 Intima-Media-Dicke (IMD) Messungen

Für die Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) wurden als Grundlage die mit Picosirius-Rot und HE-gefärbten Proben aufgrund der gut gegebenen Distinguierbarkeit von Intima und Media genutzt. In schwer distinguierbaren Fällen wurden ergänzend mit Movat-Pentachrom gefärbte Schnitte der gleichen Proben aus einem anderen Projekt herangezogen, um die genaue Grenze zwischen Intima und Media zu eruieren. Es wurden pro Probe jeweils drei Linien von der luminalen Oberfläche der Intima bis zur in der Regel gut abgrenzbaren Membrana elastica externa gezogen. Direkt daneben wurde eine zweite Linie von der luminalen Oberfläche der Intima bis zum Ende der Intima, welche die Membrana elastica interna darstellt, gezogen. Im in Abbildung 9 zu sehenden Bild stellt die rote Linie die IMD dar, die grüne Linie ausschließlich die Intima-Dicke. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde aus den drei Messungen jedes Präparats der Mittelwert errechnet (Altaweel et al., 2022).

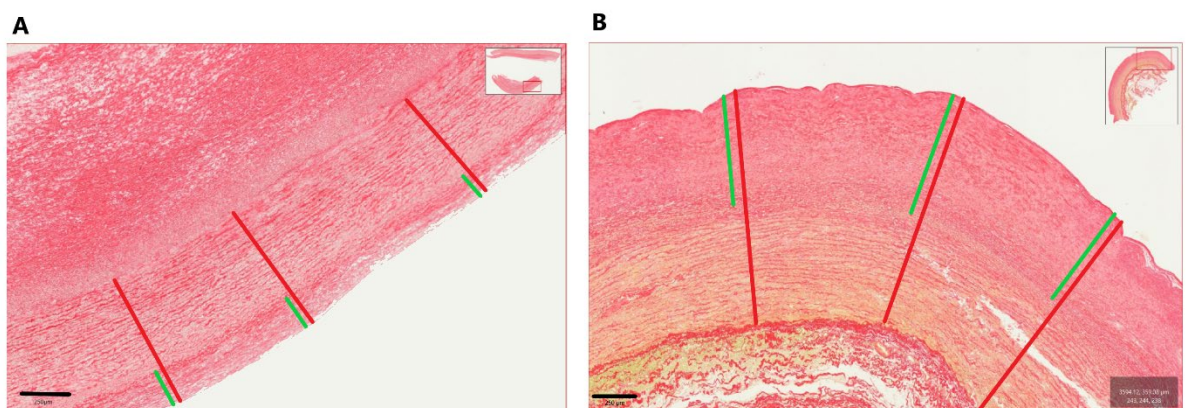


Abbildung 9: Intima- und Media-Dicke Messung bei Präparaten aus dem infrarenalen Aortensegment bei Marfan- (A), bzw. Nicht-Marfan-Patienten (B) Grün: nur Intima. Rot: Intima und Media. (eigene Abbildung)

### 3.4.4 Analyse des Anteils funktioneller glatter Muskelzellen (SMCs) in der Media

Zur Messung des Anteils und der Funktionalität von SMCs in der Media wurde eine immunhistologische Färbung gewählt, welche Alpha-Smooth-Muscle-Aktin ( $\alpha$ -SMA) und Calponin anfärbt. Während  $\alpha$ -SMA einen der Hauptbestandteile des kontraktile Apparats der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand darstellt (Brozovich et al., 2016; Skalli et al., 1989), ist Calponin ein aktin-bindendes Protein, das die Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität hemmt und so die Muskelkontraktion reguliert (Carmichael et al., 1994). Beide gelten als spezifische Marker für SMCs. Mithilfe der Anfärbung von  $\alpha$ -SMA kann eine zuverlässige Aussage über den Anteil an glatten Muskelzellen in der Media getroffen werden (Skalli et al., 1989), während Calponin zusätzlich Aufschluss über die Funktionalität der SMCs gibt (Hsieh & Jin, 2023). Nachdem beide Marker Informationen über die Kontraktilität der SMCs liefern, kann angenommen werden, dass sich die angefärbten SMCs in einem funktionell intakten phänotypischen Zustand befinden. Die Proben wurden nach dem in Kapitel 3.2.5 zu sehenden Schema gefärbt, jedes Präparat einmal als Positiv- und einmal als Negativkontrolle (unter Weglassung des Primärantikörpers), wie in Abbildung 10 illustriert. Die Positivkontrolle bestätigt, dass die Färbemethode korrekt funktioniert hat und die Zielantigene detektiert wurden. Die Negativkontrolle zeigt, dass keine unspezifischen Antikörperbindungen zustande kamen und kein Teil des Hintergrunds angefärbt wurde. Dies dient dazu falsch-positive Signale zu identifizieren, die nicht auf Bindungen des Primärantikörpers zurückzuführen sind. In den immunhistologisch gefärbten Proben konnte in keiner der Negativkontrollen eine unspezifische Färbung detektiert werden.

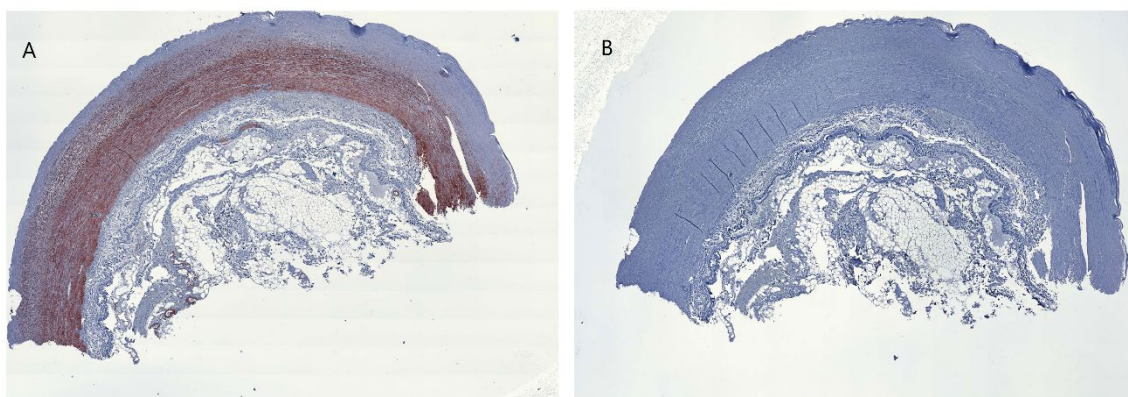


Abbildung 10: Immunhistologische Färbung bei einem Präparat aus der infrarenalen Aorta eines Nicht-Marfan-Patienten mit angefärbtem  $\alpha$ -SMA und Calponin (A) im Vergleich zur Negativprobe (B) (eigene Abbildung)

### 3.4.5 Statistische Methoden, Abbildungserstellung und Textbearbeitung

Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte je nach Verteilung entweder als Mittelwert mit Standardabweichung oder bei nicht-normalverteilten Daten als Median mit Interquartilsabstand, wodurch eine aussagekräftige Beschreibung der zentralen Tendenz und der Streuung gewährleistet werden soll. Kategoriale Variablen wurden durch absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile veranschaulicht.

Um fehlende Werte angemessen zu berücksichtigen und Verzerrungen zu minimieren, wurde eine multiple Imputation mittels verketteter Gleichungen (MICE) durchgeführt. Diese ermöglicht die Schätzung fehlender Daten basierend auf den vorhandenen Informationen und soll somit zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft beitragen.

Für die Analyse von wiederholten Messungen wurde die Friedman-Varianzanalyse eingesetzt, gefolgt von einem Dunn-Sidak-Post-hoc-Test zur Durchführung paarweiser Vergleiche. Bei unabhängigen Stichproben kam primär der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Sofern die Daten eine Normalverteilung aufwiesen, überprüft durch den Kolmogorov-Smirnov-Test, wurde stattdessen der Student's t-Test verwendet.

Zur Prüfung von Trends innerhalb ordinaler Variablen wurde der Trend-p-Wert angewandt.

Die statistischen Auswertungen sowie die Erstellung einiger Grafiken erfolgten mit der Software GraphPad Prism, Version 8.0.0 für Windows (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA). Andere Abbildungen wurden mit Microsoft Paint 3D für Windows, Version 6.2410.13017.0 (Microsoft Corporation, Redmont, USA) oder Biorender, Version Juli 2024 (Biorender.com, Toronto, Kanada) erstellt.

Zur sprachlichen und grammatikalischen Korrektur sowie als Formulierungshilfe wurde unter strenger Wahrung der originalen Aussagen stellenweise die künstliche Intelligenz Perplexity, Version 2.45 (Perplexity AI, San Francisco, Kalifornien, USA) angewandt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Zahlen

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 25 Patienten, wobei eine deutliche Geschlechterdisparität mit 18 männlichen (72%) und 7 weiblichen (28%) Teilnehmern zu verzeichnen war. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (n=9; 36%) lag ein Marfan-Syndrom vor. Innerhalb dieser Subgruppe zeigte sich eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung mit 4 Frauen (44,4%) und 5 Männern (55,6%).

Ein markanter Altersunterschied manifestierte sich zwischen den Kohorten: Marfan-Patienten unterzogen sich der operativen Intervention in signifikant jüngem Lebensalter ( $42,56 \pm 10,06$  Jahre) verglichen mit Nicht-Marfan-Patienten ( $55,88 \pm 8,45$  Jahre;  $p=0,005$ ). Trotz dieses Altersunterschieds präsentierten beide Gruppen vergleichbare maximale Aortendurchmesser (Marfan:  $58,81 \pm 11,45$  mm vs. Nicht-Marfan:  $61,49 \pm 15,74$  mm;  $p=0,63$ ).

Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren wiesen 28% der Studienpopulation (n=7) einen Nikotinkonsum auf, wobei die Verteilung zwischen Marfan- (33,3%) und Nicht-Marfan-Patienten (25%) vergleichbar war ( $p=1,0$ ). Ein Diabetes mellitus Typ II wurde ausschließlich bei Nicht-Marfan-Patienten diagnostiziert (n=2; 12,5%). Bemerkenswert erscheint die Verteilung der arteriellen Hypertonie: Während 62,5% der Nicht-Marfan-Patienten betroffen waren, zeigten nur 33,3% der Marfan-Patienten erhöhte Blutdruckwerte. Dieser Unterschied war mit  $p=0,06$  knapp unterhalb des cut-offs für statistische Signifikanz.

Die Klassifikation der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen nach Crawford ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,56$ ). In der Gesamtpopulation dominierte jedoch der Crawford-Typ II mit 40% (n=10), gefolgt von Typ IV (24%, n=6), Typ III (20%, n=5) und Typ I (16%, n=4). Bei genauerer Betrachtung der Subgruppen zeigte sich ein differenziertes Verteilungsmuster: Bei Marfan-Patienten überwog deutlich der Crawford-Typ II (55,6%), während bei Nicht-Marfan-Patienten die Typen II und IV mit jeweils 31,3% gleichhäufig auftraten. Die Typen I und III waren bei

Nicht-Marfan-Patienten mit 18,8% ebenfalls gleichmäßig verteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Demographische Zahlen und grundsätzliche Charakteristika, signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet

	Alle (n=25)	Marfan (n=9)	Non-Marfan (n=16)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	51.1 ± 11	42.56 ± 10.06	55.88 ± 8.45	0.005*
<b>weibliches Geschlecht</b>	7 (28)	4 (44.4)	3 (18.8)	0.2
<b>männliches Geschlecht</b>	18 (72)	5 (55.6)	13 (81.2)	0.2
<b>max. Aortendurchmesser (mm)</b>	60.53 ± 14.15	58.81 ± 11.45	61.49 ± 15.74	0.63
<b>Raucher</b>	7 (28)	4 (25)	3 (33,3)	1.00
<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	2 (8)	0 (0)	2 (22,2)	0.49
<b>Arterielle Hypertonie</b>	13 (52)	3 (33,3)	10 (62,5)	0.06
<b>Crawford Typ</b>				0.56
<b>I</b>	4 (16)	1 (11.1)	3 (18.8)	
<b>II</b>	10 (40)	5 (55.6)	5 (31.3)	
<b>III</b>	5 (20)	2 (22.2)	3 (18.8)	
<b>IV</b>	6 (24)	1 (11.1)	5 (31.3)	

## 4.2 Intima-Media-Dicke

Bei der Auswertung der untersuchten Proben zeigte sich in beiden Patientengruppen eine Zunahme der Intima-Dicke im infrarenalen Abschnitt der Aorta (Tabelle 4). Die Ausprägung dieser Intima-Hyperplasie war bei Nicht-Marfan-Patienten besonders deutlich (1068,30 [1036,8–1147,7] µm), während bei Marfan-Patienten niedrigere Werte gemessen wurden (729,72 [341,6–1032,4] µm, p = 0,02). Auch im thorakalen Segment wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt: Bei Nicht-Marfan-Patienten lag die Intima-Dicke bei 568,94 [436,9–602,8] µm, während sie bei Marfan-Patienten 318,53 [242,4–426,4] µm betrug (p = 0,03). Im suprarenalen

Segment zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten (390,03 [356,3–407,5]  $\mu\text{m}$  vs. 414,9 [379–421,9]  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,14$ ).

Innerhalb der Gruppe der Nicht-Marfan-Patienten ließ sich zudem eine signifikante Zunahme der Intima-Dicke von thorakal nach infrarenal beobachten ( $p < 0,001$ ). Bei Marfan-Patienten war dieser Trend zwar ebenfalls vorhanden, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,2$ ).

Tabelle 4: Intima-Dicke in  $\mu\text{m}$ , signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet (Doukas et al., 2025)

	<b>deszendierende thorakale Aorta</b>	<b>suprarenale Aorta</b>	<b>infrarenale Aorta</b>	<b>Friedman p-Wert</b>
<b>Marfan</b>	318.53 [242.4 - 426.4]	390.03 [356.3 - 407.5]	729.72 [341.6 - 1032.4]	0.2
<b>Nicht-Marfan</b>	568.94 [436.9 - 602.8]	414.9 [379 - 421.9]	1068.30 [1036.8 - 1147.7]	<0.001*
<b>Mann-Whitney p-Wert</b>	0.03*	0.14	0.02*	

### 4.3 Kollagenanteil in der Media

Bei der Analyse des Kollagenanteils in der Media zeigte sich in beiden Patientengruppen ein ansteigender Trend vom thorakalen zum infrarenalen Aortenabschnitt. Das infrarenale Segment wies dabei die höchsten Kollagenanteile auf (29,7 % [26,9–39] bei Marfan-Patienten, 54,1 % [49,5–61,6] bei Nicht-Marfan-Patienten; Tabelle 5). Die Unterschiede im Kollagenanteil zwischen den einzelnen Segmenten waren sowohl für Marfan- als auch für Nicht-Marfan-Patienten statistisch signifikant (Marfan  $p = 0,002$ ; Nicht-Marfan  $p < 0,001$ ; siehe Abbildung 11).

In allen untersuchten Aortensegmenten lagen die Kollagenanteile bei Marfan-Patienten unter denen der Nicht-Marfan-Patienten. Der größte absolute Unterschied wurde im infrarenalen Abschnitt festgestellt (29,7 % vs. 54,1 %), wobei dieser Unterschied knapp nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,07$ ). Im thorakalen Segment betrug der Kollagenanteil bei Marfan-Patienten 16,8 % [13,9–21,7], während bei Nicht-Marfan-Patienten 21,9 % [19,5–29,8] gemessen wurden ( $p = 0,16$ ). Im suprarenalen Segment

zeigte sich ein vergleichbares Bild mit 18,1 % [16,9–21] bei Marfan-Patienten und 26,7 % [24,8–27,8] bei Nicht-Marfan-Patienten ( $p = 0,19$ ). Die Verteilung der Kollagenanteile ist in Abbildung 11 als Boxplot dargestellt.

Zusätzlich wurde der Kollagengehalt in Bezug auf das Geschlecht analysiert. Frauen wiesen sowohl im suprarenalen als auch im infrarenalen Segment signifikant niedrigere Kollagenanteile auf als Männer. Wobei zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Altersunterschied bestand (Männer  $50,1 \pm 10,6$  Jahre vs. Frauen  $49,4 \pm 9,1$  Jahre,  $p = 0,9$ ).

Tabelle 5: Prozentualer Anteil der Kollagenfasern in der Media, signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet (Doukas et al., 2025)

	deszendierende thorakale Aorta	suprarenale Aorta	infrarenale Aorta	Friedman ANOVA p-Wert
<b>Marfan</b>	16.8 [13.9 - 21.7]	18.1 [16.9 - 21]	29.7 [26.9 - 39]	0.002*
<b>Nicht-Marfan</b>	21.9 [19.5 - 29.8]	26.7 [24.8 - 27.8]	54.1 [49.5 - 61.6]	<0.001*
<b>Mann-Whitney p-Wert</b>	0.16	0.19	0.07	

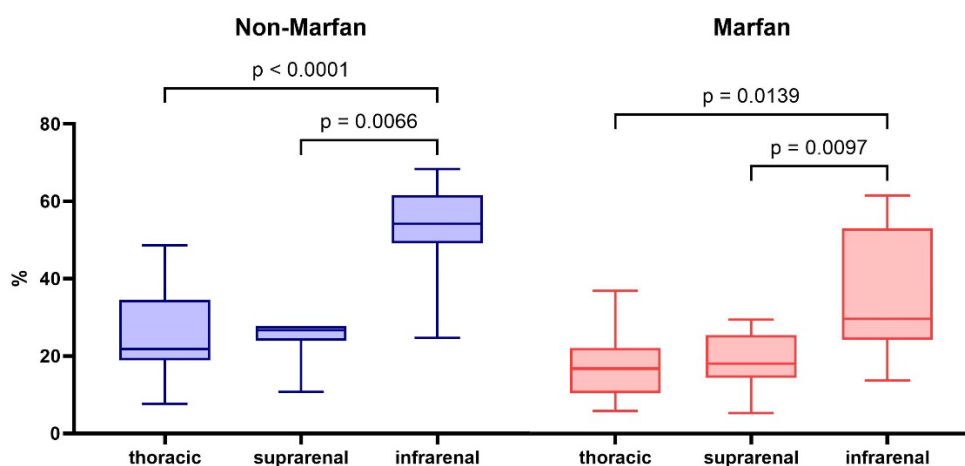


Abbildung 11: Prozentsatz des Gesamtkollagengehalts der Media in den jeweiligen untersuchten aortalen Segmenten für Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. (Doukas et al., 2025)

## 4.4 Alter der Kollagenfasern

### 4.4.1 Alter der Kollagenfasern bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten

Die Quantifizierung der Kollagenfasern erfolgte mittels Polarisationsmikroskopie, wobei die Reife der Fasern anhand ihres Farbspektrums beurteilt wurde. Reife Fasern (Kollagen Typ I) erscheinen in Rottönen, während weniger reife Fasern (Kollagen Typ III) grün bis türkis imponieren. In allen untersuchten Aortensegmenten, sowie beiden Gruppen (Marfan und Nicht-Marfan) zeigte sich, dass der Großteil der Kollagenfasern reif war und somit überwiegend rot oder orange erschien (Tabelle 6).

Zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten konnten in keinem der analysierten Aortensegmente signifikante Unterschiede im Reifegrad der Kollagenfasern festgestellt werden. Der höchste Anteil an weniger reifen Fasern (grün oder türkis) wurde im suprarenalen Segment beobachtet, wobei dieser Unterschied ausschließlich bei den Nicht-Marfan-Patienten statistisch signifikant auffiel ( $p < 0,001$  für sowohl grün als auch türkis).

Bei den roten (reifsten) Fasern zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Aortensegmenten sowohl bei Marfan- ( $p = 0,02$ ) als auch bei Nicht-Marfan-Patienten ( $p < 0,001$ ). Bei Marfan-Patienten war der Anteil roter Fasern im infrarenalen Segment am höchsten (46 % [41–48,5]), während bei Nicht-Marfan-Patienten der höchste Wert im thorakalen Segment gemessen wurde (35,3 % [34,9–36,8]).

Für orange Fasern ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Segmenten. Gelbe Fasern zeigten bei Nicht-Marfan-Patienten signifikante segmentale Unterschiede ( $p < 0,001$ ), bei Marfan-Patienten hingegen nicht. Die am wenigsten reifen Fasern (grün und türkis) zeigten bei Nicht-Marfan-Patienten signifikante Unterschiede zwischen den Segmenten ( $p < 0,001$  für beide), während bei Marfan-Patienten lediglich ein Trend zu erkennen war ( $p = 0,09$  für beide). Der höchste Anteil dieser unreifen Fasern wurde jeweils im suprarenalen Segment festgestellt, mit 14,8 % [12,3–16,8] grünen und 16,4 % [10,0–16,9] türkisen Fasern bei Marfan-Patienten sowie 13 % [13,0–16,7] grünen und 13,5 % [10,5–16,8] türkisen Fasern bei Nicht-Marfan-

Patienten. Der Vergleich zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Proben, sowie zwischen den Segmenten ist in Abbildung 12 illustriert.

Tabelle 6: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie, signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet (Doukas et al., 2025)

		deszendierende thorakale Aorta	suprarenale Aorta	infrarenale Aorta	Friedman p-Wert
Rot	Marfan	35.6 [34-41.9]	28.3 [26.7-35.3]	46 [41-48.5]	0.02*
	Nicht-Marfan	35.3 [34.9-36.8]	28.6 [26.4-34.3]	48.2 [47.8-50.3]	<0.001*
	p-Wert	0.49	0.86	0.08	
Orange	Marfan	35.3 [31.4-35.4]	23.7 [23.6-25.8]	28.9 [28.0-30.2]	0.14
	Nicht-Marfan	35.2 [33.9-35.5]	24.3 [23.6-27.5]	28.4 [27.4-28.5]	0.004*
	p-Wert	0.749	0.799	0.151	
Gelb	Marfan	10.9 [9.2-11.4]	10.0 [9.1-10.5]	7.3 [6.2-7.9]	0.2
	Nicht-Marfan	11.3 [11.0-11.4]	10.6 [10.2-10.7]	6.3 [5.7-6.4]	<0.001*
	p-Wert	0.4	0.1	0.104	
Grün	Marfan	9.1 [8.0-9.7]	14.8 [12.3-16.8]	8.3 [7.7-8.9]	0.09
	Nicht-Marfan	9.6 [9.3-9.8]	15.2 [13.0-16.7]	7.9 [7.7-8.0]	<0.001*
	p-Wert	0.551	0.754	0.09	
Türkis	Marfan	4.9 [4.6-5.2]	16.4 [10.0-16.9]	5.3 [4.8-5.5]	0.09
	Nicht-Marfan	5.0 [4.9-5.2]	15.3 [10.5-16.8]	4.8 [4.6-5.0]	<0.001*
	p-Wert	0.47	0.96	0.13	

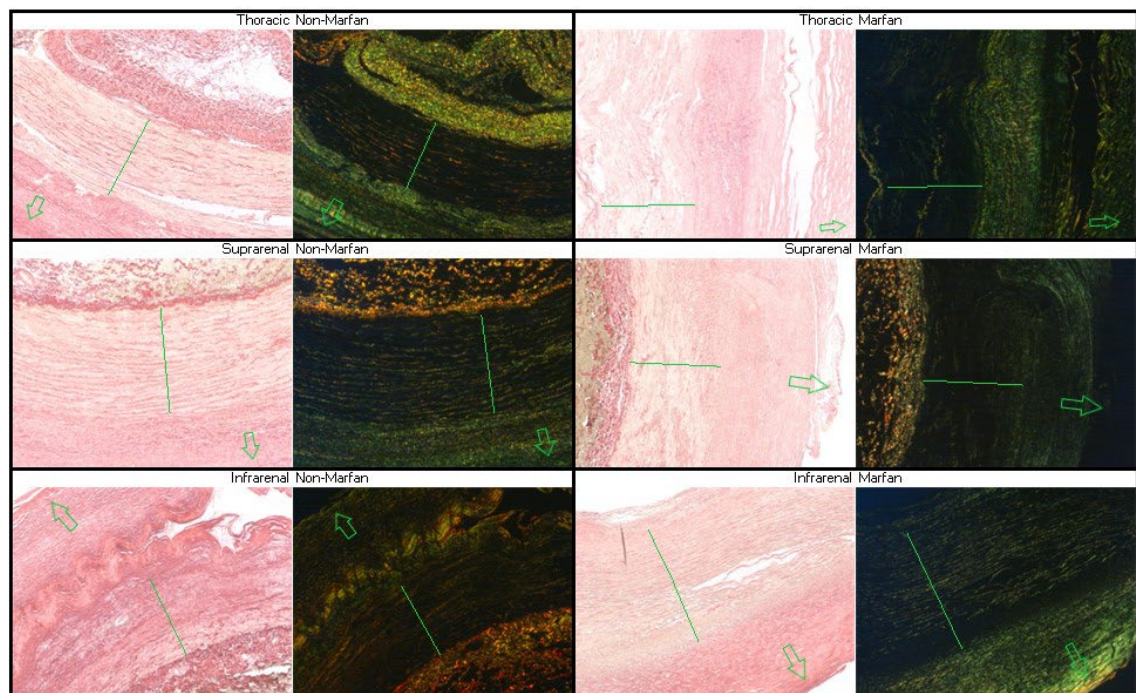


Abbildung 12: Vergleiche von Hellfeld- und Polarisationsmikroskopischen Aufnahmen der jeweils selben Stelle im Bereich der Media von thorakalen, suprarenalen und infrarenalen Aortensegmenten bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Vergrößerung x40 (Doukas et al., 2025)

#### 4.4.2 Alter der Kollagenfasern bei männlichen und weiblichen Patienten

Ähnlich wie bei Betrachtung des Alters der Kollagenfasern bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten zeigte sich auch bei nach männlichem und weiblichem Geschlecht differenzierter Sicht in allen untersuchten Aortensegmenten eine überwiegend hohe Präsenz reifer (roter) Kollagenfasern (Tabelle 7). Bei männlichen Patienten war der Anteil roter Fasern im infrarenalen Segment am höchsten (58,34 % [49,19–67,49]), gefolgt vom thorakalen (38,10 % [24,70–51,50]) und suprarenalen Segment (34,75 % [25,78–43,72]). Bei weiblichen Patienten hingegen erschien der höchste Anteil roter Fasern im thorakalen Segment (43,46 % [26,53–60,39]), während die Werte im suprarenalen (32,71 % [22,13–43,29]) und infrarenalen Segment (30,77 % [16,03–45,51]) niedriger lagen. Der Unterschied zwischen den Segmenten war bei männlichen Patienten statistisch signifikant (Friedman  $p = 0,001$ ), wohingegen dies bei weiblichen Patienten nicht festgestellt werden konnte (Friedman  $p = 0,74$ ).

Für orange Fasern zeigten sich in beiden Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Segmenten (Friedman  $p = 0,91$  für Männer,  $p = 0,74$  für Frauen). Wobei die Anteile bei Männern zwischen 24,26 % und 30,44 %, bei Frauen zwischen 23,48 % und 32,96 % lagen.

Die Werte für gelbe Fasern waren insgesamt niedriger. Bei Männern war der Anteil im suprarenalen Segment am höchsten (10,44 % [9,31–11,57]), während im infrarenalen Segment der niedrigste Wert gemessen wurde (4,41 % [2,90–5,92]). Bei weiblichen Patienten zeigte sich im infrarenalen Segment ein höherer Anteil gelber Fasern (12,46 % [7,37–17,55]) als in den anderen Segmenten. Auch hier waren die Unterschiede zwischen den Segmenten für beide Gruppen nicht signifikant.

Die Anteile grüner und türkiser Fasern variierten zwischen den Segmenten und Geschlechtern, ohne dass sich ein einheitliches Muster erkennen ließ. Bei Männern war der Anteil grüner Fasern im suprarenalen Segment am höchsten (12,04 % [6,46–17,62]), bei Frauen im gleichen Segment mit 14,38 % [10,03–18,73] ebenfalls erhöht. Türkise Fasern zeigten sowohl bei Frauen (14,57 % [7,97–21,17]), als auch bei Männern (8,64 % [2,41–14,87]) im suprarenalen Segment den höchsten Wert. Für beide Farbkategorien waren die Unterschiede zwischen den Segmenten statistisch nicht signifikant.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei männlichen Patienten ein signifikanter Unterschied im Anteil reifer (roter) Kollagenfasern zwischen den Aortensegmenten besteht, während dies bei weiblichen Patienten nicht der Fall ist. Für die übrigen

Farbkategorien (orange, gelb, grün, türkis) konnten keine signifikanten segmentalen Unterschiede festgestellt werden. Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern ergab in keinem Segment einen statistisch signifikanten Unterschied für die jeweiligen Farbkategorien.

*Tabelle 7: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei männlichen und weiblichen Patienten, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie, signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet*

		deszendierende thorakale Aorta	suprarenale Aorta	infrarenale Aorta	Friedman p-Wert
<b>Rot</b>	<b>Männlich</b>	38.10 [24.70–51.50]	34.75 [25.78–43.72]	58.34 [49.19–67.49]	0.001*
	<b>Weiblich</b>	43.46 [26.53–60.39]	32.71 [22.13–43.29]	30.77 [16.03–45.51]	0.74
	<b>p-Wert</b>	0.74	0.80	0.18	
<b>Orange</b>	<b>Männlich</b>	30.44 [25.61–35.27]	29.48 [23.21–35.75]	24.26 [17.21–31.31]	0.91
	<b>Weiblich</b>	31.11 [20.48–41.74]	23.48 [21.68–25.28]	32.96 [30.42–35.50]	0.74
	<b>p-Wert</b>	0.94	0.15	0.16	
<b>Gelb</b>	<b>Männlich</b>	10.31 [5.90–14.72]	10.44 [9.31–11.57]	4.41 [2.90–5.92]	0.74
	<b>Weiblich</b>	7.62 [2.97–12.27]	9.22 [7.69–10.75]	12.46 [7.37–17.55]	0.67
	<b>p-Wert</b>	0.56	0.32	0.25	
<b>Grün</b>	<b>Männlich</b>	10.64 [6.08–15.20]	12.04 [6.46–17.62]	5.25 [2.73–7.77]	0.27
	<b>Weiblich</b>	8.22 [5.85–10.59]	14.38 [10.03–18.73]	11.96 [8.30–15.62]	0.5
	<b>p-Wert</b>	0.38	0.56	0.18	
<b>Türkis</b>	<b>Männlich</b>	6.18 [3.24–9.12]	8.64 [2.41–14.87]	3.32 [1.32–5.32]	0.30
	<b>Weiblich</b>	5.17 [4.49–5.85]	14.57 [7.97–21.17]	8.37 [4.32–12.42]	0.67
	<b>p-Wert</b>	0.43	0.29	0.30	

#### 4.4.3 Alter der Kollagenfasern bei Patienten $\geq 50$ Jahre und $< 50$ Jahre

In der Auswertung der Kollagenfasertypen in der Media unter Berücksichtigung des Alters ( $< 50$  Jahre vs.  $\geq 50$  Jahre) wurden teils deutliche Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Fasertypen über die verschiedenen Aortensegmente hinweg offensichtlich (Tabelle 8). In der Gruppe der Patienten ab 50 Jahren zeigte sich bei den reifen, roten Kollagenfasern eine relativ gleichmäßige Verteilung mit vergleichbaren Anteilen in den drei Segmenten (deszendierende thorakale Aorta: 44,45 % [34,91–53,99]; suprarenale Aorta: 40,30 % [35,16–45,44]; infrarenale Aorta: 45,59 % [21,89–69,29]). Für diese Altersgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Segmenten (Friedman  $p = 0,001$ ). Bei den Patienten unter 50 Jahren waren die Anteile roter Fasern im infrarenalen Segment am höchsten (49,88 % [37,58–62,18]), mit deutlich niedrigeren Werten im thorakalen (36,71 % [21,83–51,59]) und suprarenalen

Segment (29,06 % [20,83–37,29]). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Segmenten (Friedman  $p = <0,001$ ).

Für orange Fasern zeigte sich bei den älteren Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Segmenten (Friedman  $p = 0,94$ ), welcher bei den jüngeren Patienten hingegen festgestellt werden konnte (Friedman  $p = <0,001$ ). Hier lagen die höchsten Werte im thorakalen (31,50 % [25,97–37,03]) und infrarenalen Segment (30,75 % [30,17–31,33]).

Insgesamt weniger stark vertreten waren die gelben Fasern, welche bei beiden Altersgruppen einen signifikanten Unterschied zwischen den Segmenten (Friedman  $p = 0,02$  für  $\geq 50$  Jahre;  $p = 0,04$  für  $<50$  Jahre) aufzeigten. In der Gruppe der älteren Patienten waren die Werte im suprarenalen Segment am höchsten (9,83 % [8,04–11,62]), während dies bei den jüngeren Patienten im thorakalen Abschnitt der Fall war (10,70 % [6,02–15,38]).

Grüne Fasern zeigten in beiden Altersgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Segmenten (Friedman  $p = <0,001$  für  $\geq 50$  Jahre;  $p = 0,002$  für  $<50$  Jahre), mit jeweils höchstem Anteil im suprarenalen Segment.

Ebenfalls signifikant zeigte sich der Unterscheid über alle Altersgruppen zwischen den Segmenten bei der Untersuchung der türkisen Fasern (Friedman  $p = 0,01$  für  $\geq 50$  Jahre;  $p = <0,001$  für  $<50$  Jahre). Hier waren die Werte im suprarenalen Segment jeweils am höchsten ( $\geq 50$  Jahre: 6,97 % [5,00–8,94];  $<50$  Jahre: 14,34 % [6,97–21,71]).

Die paarweisen Vergleiche zwischen den Altersgruppen ergaben für die einzelnen Segmente und Farbkategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 8). Allgemein zeigen die Daten, dass sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten segmentale Unterschiede in der Verteilung der Kollagenfasertypen bestehen, wobei insbesondere im suprarenalen Segment höhere Anteile unreifer (grüner und türkiser) Fasern zu beobachten waren.

Tabelle 8: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei Patienten unter 50 und über 50, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie, signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet

		deszendierende thorakale Aorta	suprarenale Aorta	infrarenale Aorta	Friedman p-Wert
Rot	≥50 Jahre	44.45 [34.91–53.99]	40.30 [35.16–45.44]	45.59 [21.89–69.29]	0.001*
	<50 Jahre	36.71 [21.83–51.59]	29.06 [20.83–37.29]	49.88 [37.58–62.18]	<0.001*
	p-Wert	0.3807	0.0784	0.8085	
Orange	≥50 Jahre	28.76 [22.20–35.32]	27.69 [24.90–30.48]	25.74 [16.62–34.86]	0.94
	<50 Jahre	31.50 [25.97–37.03]	26.32 [18.85–33.79]	30.75 [30.17–31.33]	<0.001*
	p-Wert	0.5729	0.7526	0.4411	
Gelb	≥50 Jahre	7.73 [4.38–11.08]	9.83 [8.04–11.62]	8.24 [1.30–15.18]	0.02*
	<50 Jahre	10.70 [6.02–15.38]	9.97 [8.73–11.21]	6.73 [3.71–9.75]	0.04*
	p-Wert	0.3182	0.9149	0.7624	
Grün	≥50 Jahre	8.44 [6.20–10.68]	10.91 [9.01–12.81]	8.99 [3.82–14.16]	<0.001*
	<50 Jahre	10.93 [6.09–15.77]	14.64 [8.60–20.68]	6.35 [2.08–10.62]	0.002*
	p-Wert	0.3267	0.3137	0.5838	
Türkis	≥50 Jahre	5.33 [3.44–7.22]	6.97 [5.00–8.94]	6.55 [2.30–10.80]	0.01*
	<50 Jahre	6.27 [3.27–9.27]	14.34 [6.97–21.71]	3.53 [0.73–6.33]	<0.001*
	p-Wert	0.5855	0.1376	0.4091	

#### 4.5 SMCs in der Media

Die immunhistopathologische Untersuchung von SMCs in der Media ergab keine signifikanten Unterschiede des Anteils funktioneller SMCs in der Media zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Bei vom Marfan-Syndrom betroffenen Patienten konnte eine von thorakal nach infrarenal zunehmende flächenmäßige Dichte von SMCs als Trend beobachtet werden, wie in Tabelle 9 zu sehen ist.

Konkret zeigte sich bei Marfan-Patienten ein Anstieg des prozentualen Anteils von SMCs von 54,35 % [36,73 – 70,97] in der deszendierenden thorakalen Aorta über 63 % [51,39 – 74,61] in der suprarenalen Aorta bis zu 71,81 % [57 – 86,62] in der infrarenalen Aorta. Bei Nicht-Marfan-Patienten war dieser Trend weniger ausgeprägt. Hier betrug der Anteil der SMCs im deszendierenden thorakalen Teil 47 % [29,24 – 64,76], im suprarenalen 41,6 % [27,66 – 55,54] und infrarenalen Abschnitt 43 % [30,74 – 55,26].

Im direkten Vergleich zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten zeigten sich in keinem der drei untersuchten Aortensegmente statistisch signifikante Unterschiede (p-Werte: 0,27 für die deszendierende thorakale Aorta, 0,125 für die suprarenale Aorta und

0.1 für die infrarenale Aorta). Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 in Boxplot-Form dargestellt.

Tabelle 9: Prozentualer Flächenanteil von funktionellen SMCs in der Media

	<b>deszendierende thorakale Aorta</b>	<b>suprarenale Aorta</b>	<b>infrarenale Aorta</b>
<b>Marfan</b>	54.35 [36.73 – 70.97]	63 [51.39 – 74.61]	71.81 [57 – 86,62]
<b>Nicht-Marfan</b>	47 [29.24 – 64.76]	41.6 [27.66 – 55.54]	43 [30.74 – 55.26]
<b>p-Wert</b>	0.27	0.125	0.1

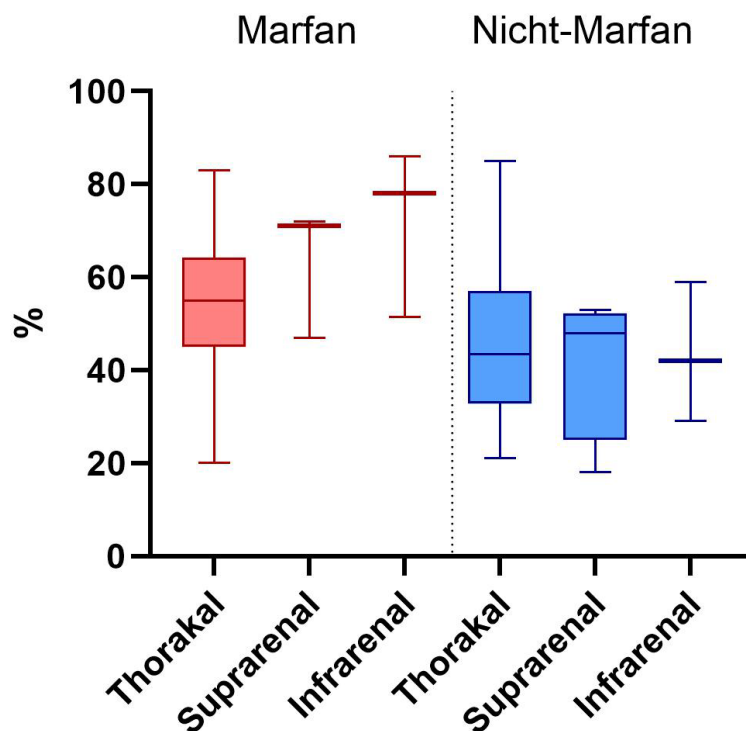


Abbildung 13: Prozentualer Flächenanteil von funktionellen SMCs in der Media bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten (eigene Abbildung)

Die Bewertung des Kernverlusts sowie der Desorganisation der SMCs in den verschiedenen Aortensegmenten erfolgte semiquantitativ nach dem in Kapitel 3.2.7 beschriebenen fünfstufigen Scoring-System (Bruijn et al., 2021).

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der HE-basierten Auswertung zusammengefasst. Es zeigte sich, dass Marfan-Patienten tendenziell höhere Grade der Desorganisation und des Zellkernverlusts aufweisen, mit Schwerpunkt im thorakalen und suprarenalen

Segment. Statistisch signifikant ist jedoch nur der lineare Trend beim Zellkernverlust im thorakalen Segment (Trend-p=0,03) sowie die Desorganisation im suprarenalen Segment (Trend-p=0,04). Dies lässt eine systematische Zunahme der pathologischen Veränderungen bei Marfan-Patienten vermuten, auch wenn die Gesamtverteilung der Grade im Chi<sup>2</sup>-Test keine statistische Signifikanz erreicht.

*Tabelle 10: Desorganisation und Zellkernverlust von SMCs (Grade des Kernverlustes bzw. der Desorganisation, die in keiner Probe gesehen wurden, wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen), signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet*

	Segment	Grad	Nicht-Marfan n (%)	Marfan n (%)	p (Chi <sup>2</sup> )	Trend-p
<b>Desorganisation</b>	<b>Thorakal</b>	3	1 (14,3%)	0 (0%)	0,42	0,2
		4	2 (28,6%)	1 (14,3%)		
		5	4 (57,1%)	6 (85,7%)		
	<b>Suprarenal</b>	3	2 (33,3%)	0 (0%)	0,12	0,04*
		4	2 (33,3%)	1 (14,3%)		
		5	2 (33,3%)	6 (85,7%)		
	<b>Infrarenal</b>	2	1 (20,0%)	1 (16,7%)	0,63	0,92
		4	0 (0%)	1 (16,7%)		
		5	4 (80,0%)	4 (66,7%)		
<b>Zellkernverlust</b>	<b>Thorakal</b>	3	1 (14,3%)	0 (0%)	0,09	0,03*
		4	4 (57,1%)	1 (14,3%)		
		5	2 (28,6%)	6 (85,7%)		
	<b>Suprarenal</b>	4	3 (50,0%)	3 (42,9%)	0,8	0,79
		5	3 (50,0%)	4 (57,1%)		
	<b>Infrarenal</b>	4	0 (0%)	1 (16,7%)	0,34	0,33
		5	5(100,0%)	5 (83,3%)		

#### 4.6 Allgemeine Histopathologie

Anhand von Entzündungszeichen, degenerativen Veränderungen und strukturellen Alterationen erfolgte die semiquantitative histopathologische Auswertung der Aortenproben. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse kann in den Tabellen 10 bis 13 eingesehen werden.

Wie in Abbildung 14 veranschaulicht, stellte sich im Rahman der Analyse der Entzündungszellen (Tabelle 11) heraus, dass neutrophile Granulozyten in beiden Gruppen nur in geringer Zahl nachweisbar waren (überwiegend Grad 1-2). Im thorakalen

Segment fiel auf, dass Nicht-Marfan-Patienten tendenziell niedrigere Grade aufwiesen (71,4% mit Grad 1) als betroffene Patienten, bei denen 57,1% Grad 2 und 14,3% Grad 3 zeigten. Allerdings erreichte dieser Trend keine statistische Signifikanz ( $p = 0,09$ ).

Hinsichtlich der Makrophagen-Infiltration war in allen Segmenten eine tendenziell stärkere Ausprägung bei Nicht-Marfan-Patienten zu beobachten. Im thorakalen Segment wiesen 14,3% der Nicht-Marfan-Patienten eine moderate bis schwere Infiltration (Grad 4) auf, während bei Marfan-Patienten maximal Grad 3 (14,3%) beobachtet wurde. Ähnliche Verteilungsmuster zeigten sich auch bei anderen mononukleären Zellen, wobei im thorakalen Segment 28,6% der Nicht-Marfan-Patienten Grad 4 aufwiesen, während bei Marfan-Patienten keine Proben mit diesem Schweregrad gefunden wurden.

Insgesamt wurden aber bezüglich der Entzündungszellen weder zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, noch trendmäßig statistisch signifikante Beobachtungen gemacht.

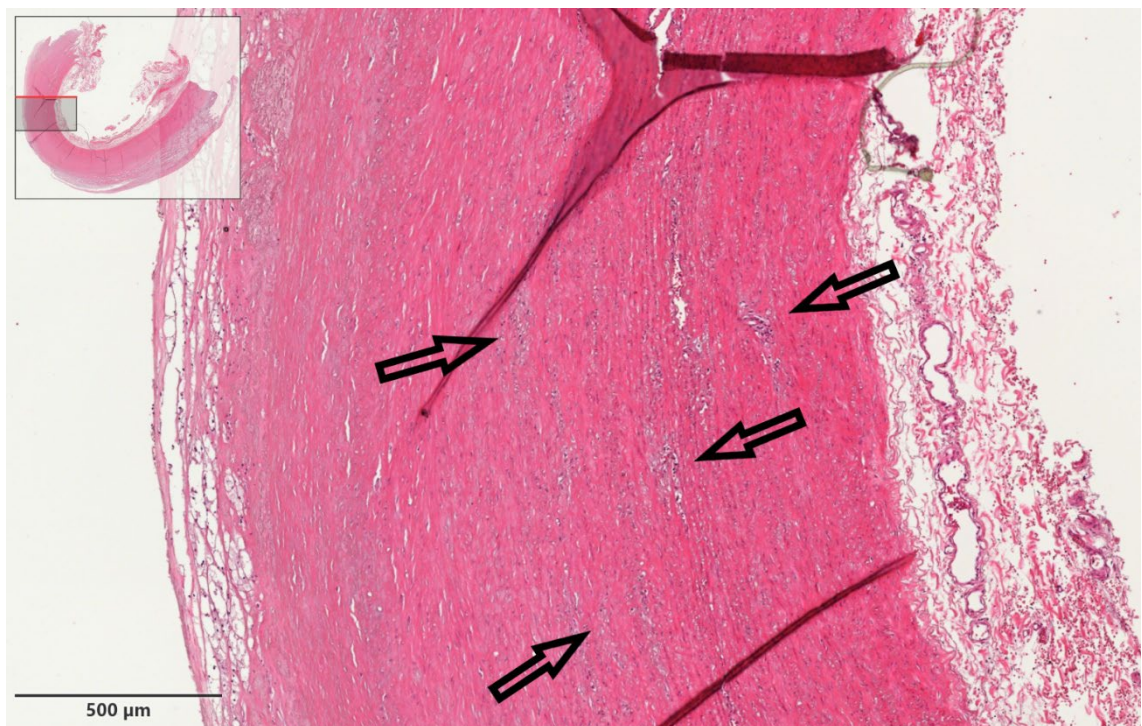


Abbildung 14: Geringgradige Infiltration von Entzündungszellen in die Media bei einem Nicht-Marfan-Patienten (eigene Abbildung)

Tabelle 11: Entzündungszellen in der Media (Grade, die in keiner Probe gesehen wurden, wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen), signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet

	Segment	Grad	Nicht-Marfan n (%)	Marfan n (%)	p (Chi <sup>2</sup> )	Trend-p
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	<b>Thorakal</b>	1	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,23	0,09
		2	2 (28,6%)	4 (57,1%)		
		3	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
	<b>Suprarenal</b>	1	3 (50,0%)	4 (57,1%)	0,21	0,6
		2	3 (50,0%)	1 (14,3%)		
		3	0 (0,0%)	2 (28,6%)		
	<b>Infrarenal</b>	1	3 (60,0%)	4 (66,7%)	0,82	0,82
		2	2 (40,0%)	2 (33,3%)		
	<b>Makrophagen</b>	<b>Thorakal</b>	1	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0,61
2			3 (42,9%)	5 (71,4%)		
3			2 (28,6%)	1 (14,3%)		
4			1 (14,3%)	0 (0,0%)		
<b>Suprarenal</b>		1	3 (50,0%)	3 (42,9%)	0,55	0,31
		2	3 (50,0%)	2 (28,6%)		
		3	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
		4	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
<b>Infrarenal</b>		1	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0,2	0,32
		2	2 (40,0%)	5 (83,3%)		
		3	1 (20,0%)	1 (16,7%)		
<b>Andere Mononukleäre Zellen</b>		<b>Thorakal</b>	1	1 (14,3%)	2 (28,6%)	0,48
	2		3 (42,9%)	4 (57,1%)		
	3		1 (14,3%)	1 (14,3%)		
	4		2 (28,6%)	0 (0,0%)		
	<b>Suprarenal</b>	1	3 (50,0%)	3 (42,9%)	0,27	0,19
		2	3 (50,0%)	1 (14,3%)		
		3	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
		4	0 (0,0%)	2 (28,6%)		
	<b>Infrarenal</b>	1	2 (40,0%)	2 (33,3%)	0,55	0,6
		2	2 (40,0%)	3 (50,0%)		
		3	0 (0,0%)	1 (16,7%)		
		4	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
5		1 (20,0%)	0 (0,0%)			

Die Analyse der nekrotischen Veränderungen (Tabelle 12) zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im suprarenalen ( $p = 0,05$ ) und einen deutlichen Trend im infrarenalen Segment ( $p = 0,073$ ). In beiden Segmenten wiesen Nicht-Marfan-Patienten deutlich schwerere nekrotische Veränderungen, mit 57,1% (suprarenal) bzw. 60% (infrarenal) der Proben im Grad 5, auf. Dieser Trend war statistisch signifikant (Trend- $p = 0,007$  für suprarenal und  $0,012$  für infrarenal). Bei Marfan-Patienten hingegen war in keinem dieser Segmente Grad 5 beobachtbar.

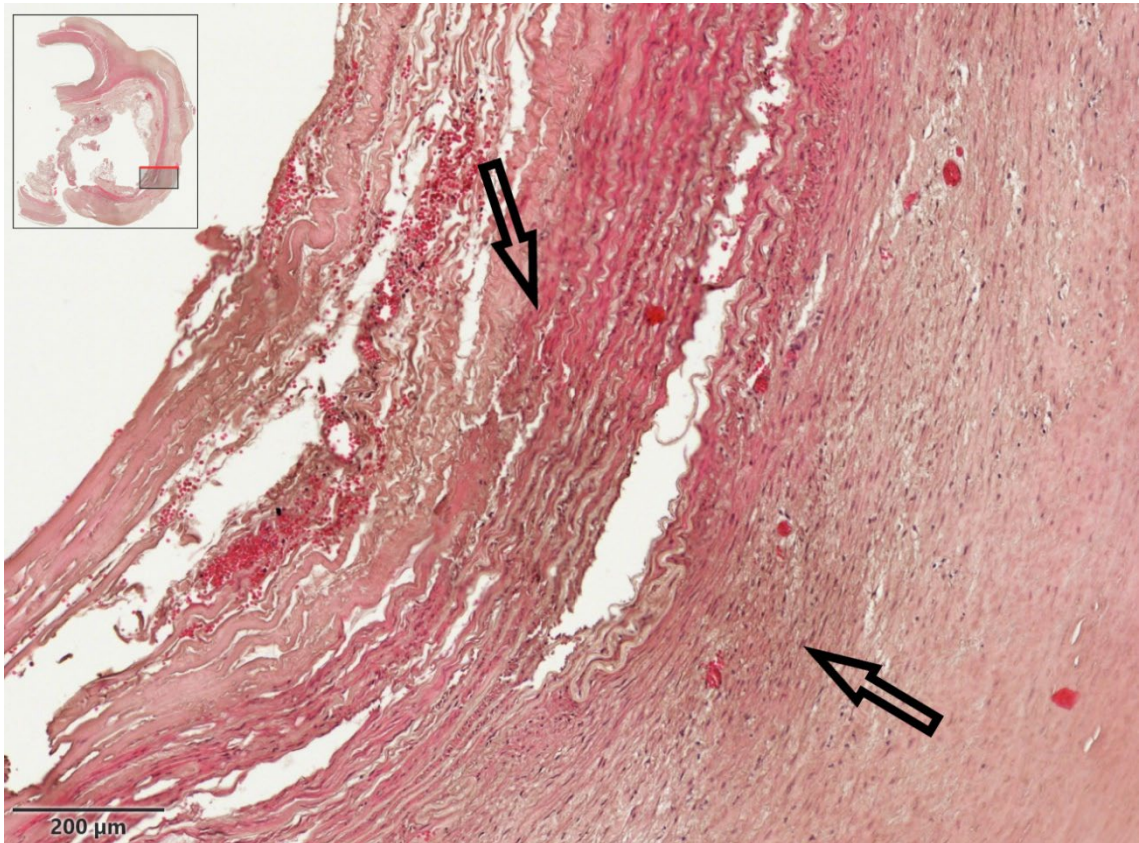


Abbildung 15: Nekroseareal im Bereich der Media bei einem Nicht-Marfan-Patienten (eigene Abbildung)

Tabelle 12: Nekrose in der Media (Grade, die in keiner Probe gesehen wurden, wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen), signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet

	Segment	Grad	Nicht-Marfan n (%)	Marfan n (%)	p (Chi <sup>2</sup> )	Trend-p
<b>Nekrose</b>	<b>Thorakal</b>	2	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0,37	1
		3	0 (0,0%)	2 (28,6%)		
		4	4 (57,1%)	3 (42,9%)		
		5	2 (28,6%)	2 (28,6%)		
	<b>Suprarenal</b>	2	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0,05*	0,007*
		3	0 (0,0%)	2 (28,6%)		
		4	3 (42,9%)	3 (42,9%)		
		5	4 (57,1%)	0 (0,0%)		
	<b>Infrarenal</b>	2	0 (0,0%)	2 (33,3%)	0,073*	0,012*
		3	0 (0,0%)	2 (33,3%)		
		4	2 (40,0%)	2 (33,3%)		
		5	3 (60,0%)	0 (0,0%)		

Beide Gruppen zeigten bei den degenerativen Veränderungen überwiegend schwere Ausprägungen (Grad 4-5) ohne signifikante Unterschiede zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten (Tabelle 14, Anhang). Im infrarenalen Segment wiesen alle Marfan-Patienten (100%) den höchsten Schweregrad (Grad 5) auf, während dies bei Nicht-Marfan-Patienten nur in 80% der Fälle auffiel. Die Media-Fibrosierung nahm in beiden Gruppen von thorakal nach infrarenal zu, wobei Nicht-Marfan-Patienten im thorakalen Segment eine breitere Verteilung der Schweregrade, mit jeweils 14,3% in Grad 1 und 14,3% in Grad 5 aufwiesen, während bei Marfan-Patienten eher eine Konzentration auf die mittleren Grade (3-4) nachgewiesen werden konnte. Im infrarenalen Segment zeigten beide Gruppen überwiegend moderate bis schwere Fibrosierungen (Grad 3-5), wobei der Anteil von Grad 3 bei Marfan-Patienten höher war (50% vs. 20% bei Nicht-Marfan).

Kalzifizierungen, mit überwiegend Beobachtungen in geringen Schweregraden (Grad 1-2) waren insgesamt selten und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die vereinzelt aufgetretenen höhergradigen Befunde in beiden Gruppen wurden als Ausreißer gewertet.

Die Analyse der kapillären Proliferation (Tabelle 13, Anhang) förderte kein einheitliches Muster zwischen den Gruppen zu Tage. Im thorakalen Segment wiesen 14,3% der Nicht-Marfan-Patienten eine ausgeprägte Proliferation (Grad 4) auf, während bei Marfan-

Patienten maximal Grad 3 (28,6%) beobachtet wurde. Im suprarenalen und infrarenalen Segment hingegen zeigten einzelne Marfan-Patienten (14,3% bzw. 16,7%) Grad 4, während bei Nicht-Marfan-Patienten keine Proben mit diesem Schweregrad gefunden wurden.

Allgemein zeigten Nicht-Marfan-Patienten tendenziell stärkere Entzündungszeichen und signifikant schwerere nekrotische Veränderungen in der suprarenalen und infrarenalen Aorta. Degenerative Veränderungen waren in beiden Gruppen stark ausgeprägt, während bei strukturellen Veränderungen kein einheitliches Muster erkennbar war.

## 5 Diskussion

Bei den 25 untersuchten TAAA-Patienten, von denen neun in der Vergangenheit die Diagnose eines Marfan-Syndroms erhielten, konnten signifikante Unterschiede in der Verteilung und Reifung von Kollagenfasern in verschiedenen Aortensegmenten festgestellt werden. Obwohl der Kollagengehalt bei beiden Gruppen von thorakal nach infrarenal zunahm, wiesen Nicht-Marfan-Patienten insbesondere in der infrarenalen Aorta einen deutlich höheren Kollagenanteil auf. Diese progressive Zunahme des Kollagengehalts könnte ein Hinweis für ein unterschiedliches Gefäßwand-Remodeling über die Segmente hinweg sein.

Der Großteil der Kollagenfasern war in beiden Gruppen reif, mit dem höchsten Anteil unreifer Fasern im suprarenalen Segment. Die Polarisationsmikroskopie zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Reifung und den morphologischen Merkmalen der Kollagenfasern zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Im suprarenalen Segment jedoch wurde der höchste Prozentsatz weniger reifer Fasern (grün oder türkis) gefunden, wobei dieser Unterschied bei den Nicht-Marfan-Patienten statistisch signifikant war. Trotz des signifikant jüngeren Alters bei Marfan-Patienten zum Zeitpunkt der Operation ergaben sich aber keine Unterschiede im maximalen Aortendurchmesser oder der Aneurysma-Ausdehnung nach Crawford.

Bemerkenswert ist weiter, dass eine verstärkte Intima-Hyperplasie im infrarenalen Aortensegment bei beiden Gruppen beobachtet werden konnte, wobei diese bei Nicht-Marfan-Patienten besonders ausgeprägt war, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Nach eingehender Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können die in Kapitel 2.1 gestellten Fragen folgendermaßen beantwortet werden:

Hinsichtlich der Unterschiede in der Verteilung und dem Alter der Kollagenfasern in der Media zwischen den beiden Patientengruppen zeigten sich deutliche Differenzen. Nicht-Marfan-Patienten wiesen durchgehend höhere Kollagenanteile auf, besonders ausgeprägt im infrarenalen Segment.

In Bezug auf die aortalen Abschnitte konnten wir außerdem feststellen, dass der Kollagengehalt bei beiden Gruppen von thorakal nach infrarenal zunahm. Der höchste Anteil unreifer Fasern wurde im suprarenalen Segment gefunden, was auf einen

dynamischen Umbauprozess in diesem Bereich hindeutet. Marfan-Patienten waren zum Zeitpunkt der OP im Durchschnitt jünger als nicht betroffene Studienteilnehmer.

Die Quantifizierung der SMCs mittels Immunhistologie ergab keine signifikanten Unterschiede in der SMC-Dichte zwischen den beiden Patientengruppen. Allerdings wurde bei Marfan-Patienten eine Zunahme der SMC-Konzentration von thorakal nach infrarenal als Trend beobachtet.

Die Entzündungs- und Degenerationsmuster betreffend konnten zwischen den Patientengruppen allgemein histopathologisch messbare Unterschiede festgestellt werden. Nicht-Marfan-Patienten zeigten signifikant schwerere nekrotische Veränderungen in der suprarenalen und infrarenalen Aorta, während Marfan-Patienten in diesen Segmenten keine höchstgradigen Nekrosen aufwiesen. Dem zugrunde liegen könnte eine stärkere Ausprägung degenerativer Prozesse bei Nicht-Marfan-Patienten, gegebenenfalls mitbedingt durch atherosklerotische Begleitfaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus (Bruijn et al., 2021; He et al., 2006b). Entzündungszeichen (neutrophile Granulozyten, Makrophagen) waren bei Nicht-Marfan-Patienten tendenziell stärker ausgeprägt, insbesondere im infrarenalen Segment, wo ein Viertel der Proben moderate bis schwere Makrophageninfiltration (Grad 4) zeigte. Marfan-Patienten wiesen hingegen im thorakalen Segment häufiger höhergradige neutrophile Infiltrate auf. Strukturelle Veränderungen wie Media-Fibrosierung oder kapilläre Proliferation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, was für gemeinsame pathomechanistische Pfade im Endstadium der Aneurysmaentwicklung spricht, in dem alle Patienten zum Zeitpunkt der Operation waren.

Unsere Ergebnisse zeigen in den untersuchten TAAAs eine Zunahme des Kollagengehalts von thorakal nach infrarenal. In der Literatur jedoch finden sich hiervon abweichende Berichte: beispielsweise beschreiben Halloran et al. eine Abnahme des Gesamtkollagens von der deszendierenden zur infrarenalen Aorta (Halloran et al., 1995). Auch von Tsamis et al. wurde eine Abnahme des Kollagengehalts von proximal nach distal, jedoch bezogen auf isolierte Aneurysmen der Aorta ascendens und infrarenale AAAs, beschrieben (Tsamis et al., 2013). Diese Diskrepanz könnte durch Unterschiede im Studiendesign erklärt werden. Unsere Proben wurden intraoperativ von lebendigen Patienten entnommen und sofort verarbeitet, während andere Untersuchungen oft auf Autopsiematerial basierten, was zu postmortalen Gewebedegradation geführt haben

könnte und somit zu qualitativ weniger geeigneten Proben, was die Auswertbarkeit prinzipiell in Frage stellt. Zudem könnten Unterschiede in der Patientenpopulation und der Art der Aneurysmen (postdissektion vs. degenerativ) eine Rolle spielen.

Lindeman et al. beobachteten bei Marfan-Patienten einen geringeren Kollagengehalt in abdominellen Aortenaneurysmen (Lindeman et al., 2010). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Unsere Studie erweitert diese Erkenntnisse zusätzlich auf den thorakoabdominellen Bereich und zeigt, dass Marfan-Patienten in allen untersuchten Segmenten eine geringe Kollagendichte aufweisen.

Der von uns beobachtete höhere Kollagengehalt bei älteren Nicht-Marfan-Patienten stimmt mit den Erkenntnissen von Cattell et al. überein, die eine altersbedingte Zunahme des Gesamtkollagengehalts in der thorakalen Aorta beschrieben (Cattell et al., 1996). Wang et al. und Holzapfel et al. bestätigten den Zusammenhang zwischen Alter, erhöhter Kollagen-Quervernetzung und gesteigerter Aortensteifigkeit, was unsere Beobachtungen unterstützt (Holzapfel & Ogden, 2020; Wang et al., 2023). Von Tsamis et al. konnte bei infrarenalen Aneurysmen kein signifikanter Unterschied im Kollagengehalt der Media zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten nachgewiesen werden (Tsamis et al., 2013). Auch in unserer Untersuchung war der Unterschied nicht statistisch signifikant, jedoch war ein Trend in Richtung eines höheren Kollagengehalts bei Nicht-Marfan-Patienten bemerkbar.

Die in unserer Studie beobachteten altersabhängigen Unterschiede in der Verteilung der Kollagenfasertypen verdienen gesonderte Beachtung. Bei beiden Altersgruppen (unter und über 50 Jahre) zeigten sich signifikante Unterschiede in der segmentalen Verteilung reifer, roter Kollagenfasern. Während bei Patienten unter 50 Jahren der höchste Anteil reifer Fasern im infrarenalen Segment zu finden war, wiesen Patienten über 50 Jahren eine gleichmäßigere Verteilung über alle Segmente auf. Eine denkbare Erklärung für diese Beobachtung wären unterschiedliche altersabhängige Remodellierungsprozesse. Diese Befunde stehen im Einklang mit der auch von Bailey et al. beschriebenen allgemeinen altersabhängigen Zunahme von Kollagen-Quervernetzungen, die in weiterer Folge zur erhöhten Steifigkeit der Aorta im Alter beitragen (Bailey, 2001). Auch Tsamis et al. beschrieben altersbedingte mikrostrukturelle Veränderungen des Kollagens, die zur Homogenisierung der Fasern in verschiedenen Aortensegmenten

führen können (Tsamis et al., 2013). Die altersabhängigen Unterschiede bei der Kollagenfaserreifung, -degeneration und -reparatur könnten teilweise die unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb der Patientengruppen erklären.

Die Färbung mit Picrosirius-Rot in Kombination mit Polarisationsmikroskopie hat sich als zuverlässige Methode etabliert, um mittels Farbunterschieden die Reife von Kollagenfasern zu bestimmen (Junqueira et al., 1979; Lattouf et al., 2014). Wichtig zu erwähnen ist, dass der Winkel der Faserorientierung und des Polarisationsfilters zueinander Auswirkungen auf die Brechungseigenschaften und damit Farbgebung haben (López De Padilla et al., 2021). Dies wurde in unserer Arbeit berücksichtigt.

Die Analyse des Reifegrads der Kollagenfasern mittels Polarisationsmikroskopie ergab, dass in allen durch uns untersuchten Aortensegmenten und bei beiden Patientengruppen (Marfan und Nicht-Marfan) die Mehrheit der Kollagenfasern reifes Typ I-Kollagen waren. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Studien, die ebenfalls einen hohen Anteil reifer Kollagenfasern in der Aortenwand nachgewiesen haben (Tsamis et al., 2013). Bei Lindemann et al. allerdings wurde kein signifikanter Unterschied im Verhältnis von Kollagen I zu Kollagen III zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten gefunden (Lindeman et al., 2010). Die Untersuchungen hier beziehen sich jedoch nur auf den infrarenalen Bereich. In diesem Bereich korrelieren die Ergebnisse von Lindemann et al. mit den unsrigen.

Interessanterweise fanden wir den höchsten Anteil unreifer Typ III-Kollagenfasern im suprarenalen Aortensegment, was auf ein erhöhtes Kollagen-Turnover und einen dynamischen Remodellierungsprozess in diesem Bereich hindeutet. Es ist allgemein bekannt, dass das Kollagen-Turnover in Aortenaneurysmen erhöht ist. So konnten Abdul-Hussein et al. in ihrer Studie in Aortengewebe von Patienten mit AAAs vermehrte Abbauprodukte von Kollagen I im Vergleich zu gesunden Patienten nachweisen und mehrere Enzyme, darunter MMP-8 und Cathepsin K,L und S identifizieren, die eine wichtige Rolle in der Degradation von reifem Kollagen spielen (Abdul-Hussien et al., 2007).

Es gilt mittlerweile als weithin bekannt, dass Entzündungsprozesse im multimodalen Entstehungsmodell von Aortenaneurysmen, eine bedeutende Rolle einnehmen.

Der von uns festgestellte im Vergleich zu Nicht-Marfan-Patienten weniger hohe Kollagengehalt der Media bei Marfan-Patienten, insbesondere im infrarenalen Bereich, könnte unter anderem durch entzündliche Prozesse erklärt werden. Passend hierzu beschreiben Shimizu et al. und Xu et al. die zentrale Rolle von Entzündungsvorgängen bei der Entwicklung abdomineller Aortenaneurysmen und dem damit verbundenen Kollagengehalt in der Media in vivo und im Tiermodell (Shimizu et al., 2006; Xu et al., 2019).

Inflammation führt zur Aktivierung mehrerer Zelltypen, einschließlich Makrophagen und T-Lymphozyten, die proinflammatorische Zytokine und MMPs freisetzen (Newby & Zaltsman, 2000; Surma et al., 2021). Diese Faktoren tragen zur Degradation der elastischen Fasern bei und stimulieren gleichzeitig die Produktion von Kollagen als kompensatorischen Mechanismus (Kadoglou & Liapis, 2004; Surma et al., 2021). Insbesondere MMP-2 und MMP-9 wurden als Schlüsselfaktoren in diesem Prozess identifiziert (Longo et al., 2002).

Eine weitere wichtige Folge von Entzündungsprozessen in der Aortenwand ist die Intimahyperplasie. Sie ist die Folge von Migration und Proliferation von SMCs als Antwort auf eine durch verschiedene inflammatorische Pathways moderierte, lokale Entzündung oder Verletzung der Intima (Newby & Zaltsman, 2000). Diese Ergebnisse isoliert betrachtend könnte man, die geringere Intima-Hyperplasie im Vergleich zu Nicht-Marfan-Patienten in Betracht ziehend, hypothetisieren, dass die entzündliche Komponente bei Marfan-Patienten weniger stark ausgeprägt ist. Diese Vermutung steht im Gegensatz zu einer Studie von Chaudhry et al., die bei Marfan-Patienten eine veränderte Immunantwort mit einer Fibrillin-1-moderierten Hochregulation von TGF- $\beta$  Signalwegen und konsekutiv verstärkter Immunreaktion erkannte (Chaudhry et al., 2007). Auch ist eine Intimahyperplasie immer ein multifaktorieller Prozess, der nicht isoliert aus Sicht der Entzündung gewertet werden kann.

Bei der kapillären Proliferation konnte kein einheitliches Muster zwischen den Gruppen aufgedeckt werden. Dies legt nahe, dass Neovaskularisationsprozesse in beiden Patientengruppen auftreten, jedoch möglicherweise durch unterschiedliche Stimuli ausgelöst werden. Jia et al. diskutieren in ihrem Review verschiedene Trigger für Angiogeneese in Aortendissektionen, wie chronische Entzündung, und damit eingehend die Hochregulation von Faktoren wie Vascular Endothelial Groth Factor

(VEGF), Hypoxia-Induced Factor (HIF) oder Angiopoietin (ANGPT) (Jia et al., 2023). Auch in unserem Patientenkollektiv wurden Entzündungszeichen in fast allen Proben identifiziert, wobei keine weitere Analyse der zugrundeliegenden Faktoren erfolgte. Bei Kessler et al. finden sich innerhalb der untersuchten Kohorte von TAAs viele Patienten mit Marfan-Syndrom. Auch hier werden mehrere hochregulierte angiogene Faktoren wie ANGPT als Treiber von kapillärer Proliferation genannt. Eine Subgruppenanalyse zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten fehlt allerdings (Kessler et al., 2014).

Die allgemein-histopathologische Auswertung der Proben ergab signifikante Unterschiede der nekrotischen Veränderungen zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, insbesondere im suprarenalen Segment. Nicht-Marfan-Patienten zeigten deutlich schwerere nekrotische Veränderungen der Proben des Grads 5, während bei Marfan-Patienten in keinem der Segmente ein derart hoher Grad beobachtet wurde. Diese Befunde ergänzen die Erkenntnisse von He et al., die die zentrale Rolle nekrotischer Prozesse bei der Destabilisierung der Aortenwand beschrieben haben, wobei erwähnt werden muss, dass sich He et al. auf die ascendierende thorakale Aorta bezogen (He et al., 2006b).

Der beobachtete signifikante Unterschied in nekrotischen Veränderungen zwischen den Patientengruppen könnte auf unterschiedliche zu Grunde liegende pathophysiologische Mechanismen hindeuten. Bei Nicht-Marfan-Patienten dürften degenerative Prozesse im Vordergrund stehen, die mit ausgeprägten Nekrosen einhergehen, während bei Marfan-Patienten eher primär der krankheitstypische strukturelle Defekt der ECM die treibende Komponente darstellt. Diese Hypothese wird durch Untersuchungen von Borges et al. gestützt, die unterschiedliche Muster der ECM-Degradation bei genetisch bedingten vs. degenerativen Aortenaneurysmen der Aorta ascendens nachwiesen (Borges et al., 2009).

Hinsichtlich degenerativer Veränderungen zeigten beide Gruppen überwiegend schwere Ausprägungen (Grad 4-5) ohne signifikante Unterschiede zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Bemerkenswert ist, dass im infrarenalen Segment alle Marfan-Patienten den höchsten Schweregrad aufwiesen. Diese progressive Zunahme der degenerativen Veränderungen von thorakal nach infrarenal korreliert mit der von uns beobachteten Zunahme des Kollagengehalts in die gleiche Richtung und unterstützt

die These einer kompensatorischen Kollagensynthese als Reaktion auf degenerative Prozesse. Auch Raaz et al. beschrieben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen segmentaler Aortensteifigkeit und progressivem Aneurysmawachstum, besonders im infrarenalen Bereich, ohne jedoch den Kollagengehalt in den jeweils untersuchten Segmenten zu untersuchen (Raaz et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit konzentrierten wir uns ausschließlich auf den Anteil von funktionellen SMCs in der Media, ohne eine Aussage über mögliche phänotypisch veränderte SMC-Formen zu treffen, wie sie z.B. bei Cao et al. beschrieben wurde. SMCs haben eine sehr hohe phänotypische Plastizität und können ihre Form und Funktion einer veränderten Umgebung, wie z.B. erhöhtem Scherstress bei Hypertension, anpassen (Cao et al., 2022).

López-Candales et al. beschrieben in ihrer Studie von 1997 eine Abnahme der SMC-Dichte in humanen AAAs von 74% im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe. Diese Abnahme wird auch durch Thompsen et al. im Wesentlichen durch eine erhöhte Apoptoserate, getriggert durch eine erhöhte Konzentration von p53-mRNA, erklärt. p53 ist ein bekannter Marker für Arrest des Zellzyklus und programmierten Zelltod (López-Candales et al., 1997; Thompson et al., 2002)

Bei Jauhiainen et al. wurden die verschiedenen phänotypischen Zustände von SMCs zwischen TAAs und AAAs verglichen. Bei TAAs standen Apoptose und Seneszenz der SMCs im Vordergrund. Bei Li et al. wurde die Proliferation von mTOR-abhängigen SMCs sogar als kausaler Faktor für die Entstehung von TAAs diskutiert. Hier konnte eine thorakale Ausdünnung der Intima beobachtet werden. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, wenn auch nur verglichen mit dem infrarenalen Segment der gleichen Patienten und ohne genaue Analyse der SMC-Ausformung. Bei AAAs wurde ebenfalls von erhöhten Apoptoseraten berichtet, jedoch ist die Studienlage allgemein dünn (Jauhiainen et al., 2022; G. Li et al., 2020)

Die Frage, warum bei Marfan-Patienten in unserer Studie eine Zunahme der SMC-Konzentration in der Media von thorakal nach infrarenal beobachtet werden kann, lässt sich nur hypothetisch beantworten. Bei den für das Marfan-Syndrom charakteristischen Mutationen im Fibrillin-1-Gen tritt eine chronische Aktivierung des TGF- $\beta$ -Signalwegs auf. Dies wiederum kann den SMC-Phänotyp-Switch beeinflussen und zu einer erhöhten Proliferation und Migration von SMCs führen (Liu et al., 2023; Soto et al., 2023). Zudem

könnte die unterschiedliche embryonale Herkunft der SMCs in den verschiedenen Aortensegmenten eine Rolle spielen, da neuralleistenderivierte SMCs, die in der thorakalen Aorta vorkommen, möglicherweise anders auf mechanische und biochemische Signale reagieren als mesodermal abgeleitete SMCs, die in der abdominellen und infrarenalen Aorta zu finden sind (Dawson et al., 2020).

Eine direkte Gegenüberstellung der Quantität von funktionellen SMCs in der Media im Rahmen von TAAAs bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, insbesondere in Bezug auf die Unterschiede zwischen den einzelnen aortalen Segmenten existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

In unserer semiquantitativen Auswertung von Desorganisation und Zellkernverlust der SMCs beobachteten wir bei Marfan-Patienten tendenziell höhere Grade der Desorganisation und des Zellkernverlusts, besonders im thorakalen und suprarenalen Segment. Statistisch signifikant war der lineare Trend beim Zellkernverlust im thorakalen Segment und bei der Desorganisation im suprarenalen Segment.

Die beobachteten Unterschiede in der SMC-Architektur zwischen Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten könnten durch die, auch von Crosas-Molist et al. beschriebene, chronische TGF- $\beta$ -Aktivierung bei Marfan-Patienten erklärt werden. Diese führt, wie vorhin erwähnt, zu einem vermehrten Phänotyp-Switch der SMCs mit gestörter Zell-Zell-Interaktion und erhöhter Apoptoseanfälligkeit (Crosas-Molist et al., 2015). Grundsätzlich ist auch in Nicht-Marfan-Aneurysmen ein SMC-Phänotyp-Switch mit einhergehender Desorganisation beobachtbar, was unter anderem durch Cao et al. beschrieben wurde (Cao et al., 2022). Allerdings dürften die oben erwähnten Folgen der chronischen TGF- $\beta$ -Aktivierung bei Marfan-Patienten zu allgemein höheren Graden der SMC-Schädigung führen. Auch Neptune et al. identifizierten einen gestörten TGF- $\beta$ -Signalweg bei Marfan-Mäusen als eindeutigen Beitrag zum Progress von Lungenemphysemen, was, wie große Aortenaneurysmen, für das Marfan-Syndrom typische Krankheitsausprägungen sind (Neptune et al., 2003).

Die progressive Desorganisation der SMCs von thorakal nach infrarenal bei Marfan-Patienten steht im Kontrast zu unserer Beobachtung einer gleichzeitig zunehmenden Dichte funktioneller SMCs in der gleichen Richtung. Diesbezüglich könnte man theoretisieren, dass bei Marfan-Patienten ein kompensatorischer Mechanismus existiert, der trotz struktureller Desorganisation und teils Phänotyp-Switch die Dichte

funktioneller SMCs aufrechterhält oder sogar erhöht. Hierzu fehlen allerdings belastbare Daten in der vorhandenen Literatur.

Die unterschiedliche Ausprägung der SMC-Desorganisation in verschiedenen Aortensegmenten unterstreicht, ebenso wie bei der SMC-Dichte, die Bedeutung der embryonalen Herkunft der SMCs. Während SMCs in der thorakalen Aorta primär von der Neuralleiste abstammen, sind SMCs in der abdominalen Aorta mesodermalen Ursprungs. Diese entwicklungsbedingte Heterogenität könnte zu einer unterschiedlichen Anfälligkeit für strukturelle Veränderungen unter pathologischen Bedingungen führen, wie von Lindsay & Dietz postuliert (Lindsay & Dietz, 2011).

Ein weiterer Aspekt, dem wir unsere Aufmerksamkeit widmeten, waren die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Kollagengehalt und Veränderungen der SMCs. Hierbei zeigten Frauen in allen untersuchten Aortensegmenten einen geringeren Kollagenanteil. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Ergebnissen, die einen Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und einem erhöhten Rupturrisiko bei abdominalen Aortenaneurysmen herstellten (Tong et al., 2013). Als möglicher beitragender Faktor wurde dabei ein reduzierter Kollagengehalt in der Media diskutiert. Allerdings stellten Villard et al. diese Hypothese in Frage, indem sie keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Kollagenzusammensetzung fanden, sondern vielmehr Variationen in der Kollagen-Quervernetzung betonten (Villard et al., 2017). Unsere Untersuchung, die einen anderen Blickwinkel einnimmt und sich auf Postdissektions-TAAAs konzentriert, unterstützt die Vermutungen von Tong et al. und erweitert die Hypothese eines reduzierten Kollagengehalts bei Frauen. Bei weiblichen TAAA-Patientinnen beobachteten wir eine bemerkenswerte Reduktion des Kollagens in allen aneurysmatischen Segmenten.

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Reifung und Verteilung der Kollagenfasern konnten wir beobachten, dass männliche Patienten einen signifikanten Unterschied im Anteil reifer (roter) Kollagenfasern zwischen den Aortensegmenten aufwiesen, mit dem höchsten Wert im infrarenalen Segment. Bei weiblichen Patienten hingegen zeigte sich keine signifikante segmentale Variation, mit dem höchsten Anteil reifer Fasern im thorakalen Segment.

Diese Ergebnisse kann man im Kontext einer Arbeit von Qiu et al. betrachten. Sie beobachteten, dass es geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Aortensteifigkeit

von männlichen und weiblichen Primaten in höherem Alter gibt. Männliche Affen hatten im Vergleich zu weiblichen eine erhöhte Aortensteifigkeit und verringerte Dichte an Kollagen III im thorakalen Segment, was auf grundlegende Unterschiede in der Alterung der ECM-Struktur hindeuten könnte. Allerdings bezogen sich die Erkenntnisse von Qiu et al. auf nicht-aneurysmatische Aorten, wodurch die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen deutlich beeinträchtigt wird (Qiu et al., 2007).

Bei kritischer Betrachtung der vorliegenden Arbeit müssen einige Limitationen aufgezeigt werden.

Ein zentraler Punkt ist die begrenzte Fallzahl, die die Übertragbarkeit der Resultate einschränkt und möglicherweise feinere Unterschiede zwischen den Gruppen verdeckt. Auch würde eine zusätzliche Vergleichsgruppe mit histologischer Auswertung von gesunden Aorten die Arbeit aufwerten. Ein weiterer limitierender Faktor ist der alleinige Fokus auf histopathologische Charakteristika ohne Einbeziehung biomechanischer Analysen. Dies birgt Lücken im Verständnis der Funktionalität und der biomechanischen Eigenschaften der beobachteten Unterschiede in Kollagengehalt und -struktur, sowie SMC-Dichte und -Funktionalität. Eine weiterführende biomechanische Untersuchung würde wertvolle Einblicke in die funktionellen Konsequenzen der histologischen Veränderungen liefern und die Studie um eine weitere interessante Dimension bereichern.

Unsere Analyse beschränkte sich hauptsächlich auf den Kollagengehalt der Media ohne andere Wandschichten wie die Adventitia oder andere wichtige ECM-Komponenten wie Elastin einzubeziehen. Eine umfassendere Betrachtung aller Wandschichten und ECM-Bestandteile hätte zu einer vollständigeren Abbildung der Umbauprozesse in der Aortenwand beitragen können.

Obwohl Entzündungsprozesse als potenzieller Einflussfaktor auf die Kollagenablagerung diskutiert wurden, erfolgte keine direkte Messung von Entzündungsmarkern. Zukünftige Studien können dies berücksichtigen, um die Rolle der Inflammation bei der Remodellierung der ECM genauer zu klären. Die Quantifizierung von Entzündungsmediatoren wie Interleukinen oder Matrix-Metalloproteinasen könnte weitere wertvolle Einblicke in die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen liefern, wie in mehreren anderen Studien bereits geschehen (Freestone et al., 1995; Henriot & Emonard, 2019; Kadoglou & Liapis, 2004; Longo et al., 2002).

Eine weitere wichtige Limitation unserer Studie besteht in der Beschränkung auf die rein quantitative Analyse der SMCs in den Aortenwandproben. Während wir den prozentualen Anteil der SMCs in der Media mittels immunhistochemischer Färbungen von  $\alpha$ -SMA und Calponin erfassen konnten, fehlen weitergehende Untersuchungen zur Funktionalität und zum phänotypischen Zustand dieser Zellen. Die alleinige Quantifizierung des flächenmäßigen Anteils lässt nur unzureichende Rückschlüsse auf mögliche funktionelle Veränderungen oder phänotypische Umwandlungen der SMCs zu, die im Rahmen der Aneurysmabildung eine wichtige Rolle spielen könnten.

Auch ist eine semiquantitative allgemeinhistologische Analyse nicht frei von möglichen Unschärfen. Hier hätte eine genaue Quantifizierung in manchen Bereichen, wie zum Beispiel der Entzündungszellen, sicherlich noch aussagekräftigere Ergebnisse geliefert. Die Einordnung der jeweiligen Kategorie in fünf Grade ist, auch bei Einhaltung eines standardisierten Protokolls, bis zu einem gewissen Grad untersucherabhängig.

Schließlich wurden in unserer Studie keine genetischen oder molekularen Unterschiede über die Diagnose des Marfan-Syndroms hinaus untersucht. Detaillierte genetische und molekulare Analysen könnten Aussagen zu spezifischen Signalwegen treffen, die an der ECM-Remodellierung, sowie Aneurysmabildung und -entwicklung in beiden Patientengruppen beteiligt sind. Die Identifizierung solcher Pathways könnte neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen liefern.

Trotz dieser Limitationen bietet unsere Studie tiefe Einblicke in die strukturellen Veränderungen der Aortenwand bei TAAAs. Die gewonnenen Erkenntnisse bilden eine solide Grundlage für weiterführende Forschungsarbeiten, die auf die Basis des aktuell Bekannten aufbauen können.

Zukünftige Studien sollten die genannten Limitationen adressieren, um ein vollständigeres Bild der histopathologischen Vorgänge bei Marfan- und Nicht-Marfan-TAAAs zeichnen zu können.

Beispielsweise wäre ein möglicher Ansatz, die Rolle der Entzündung beim ECM-Umbau weiter zu untersuchen. Ein weiterer vielversprechender Forschungsansatz liegt in der näheren Untersuchung von MMPs, insbesondere MMP2 und MMP9, die beide Schlüsselfiguren in der Kollagendegeneration darstellen. Hierzu wurde bereits in der Vergangenheit geforscht, jedoch ist man von einem vollständigen Verständnis der Rolle

von Matrix-Metalloproteinasen und deren Interaktion mit anderen Proteasen, sowie deren Rolle in der Entstehung von TAAAs noch weit entfernt (Freestone et al., 1995; Henriot & Emonard, 2019; Kadoglou & Liapis, 2004; Longo et al., 2002).

Im Kontext von TAAAs, welche schon an sich eine seltene Erkrankung darstellen, ist die Subgruppe der Marfan-Patienten mit TAAA im Vergleich zu Nicht-Marfan Patienten sehr klein. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Studienlage wider. Belastbare, größere Studien zu vielen Krankheitsaspekten, besonders der histopathologischen Beschaffenheit der Aortenwand über die gesamte Aorta hinweg fehlen in der vorhandenen Literatur.

Trotz der genannten Limitationen stellt die vorliegende Arbeit einen weiteren Baustein im Verständnis der Gefäßwandveränderungen bei Postdissektions-TAAAs dar. Durch die systematische Untersuchung von Kollagengehalt, Faserreifung, glatten Muskelzellen und allgemeinen histopathologischen Veränderungen in diesem seltenen Patientenkollektiv konnten neue, differenzierte Einblicke in die Pathogenese gewonnen werden. Somit können die Ergebnisse dieser Arbeit als solide Grundlage für weiterführende Forschungsprojekte gesehen werden. Im Sinne einer optimalen Patientenversorgung auf Grundlage evidenzbasierter Medizin wäre es außerdem wichtig, größer angelegte, multizentrische Studien durchzuführen, um Behandlungsstrategien weiter zu optimieren und das Outcome für jeden Patienten zu verbessern.

Im Sinne der Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich ausdrücklich auf Personen aller Geschlechtsidentitäten.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Zusammensetzung der Tunica media bei thorakoabdominellen Aortenaneurysmen (TAAAs) mit besonderem Fokus auf Kollagenfaserverteilung, -reifung und glatten Muskelzellen (SMCs) bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Anhand von 25 operativ gewonnenen Gewebeproben (9 Marfan-, 16 Nicht-Marfan-Patienten) aus drei Aortensegmenten (thorakal, suprarenal, infrarenal) erfolgten histopathologische, immunhistologische und polarisationsmikroskopische Analysen.

Der Kollagengehalt zeigte bei beiden Gruppen eine Zunahme von thorakal nach infrarenal, wobei Nicht-Marfan-Patienten durchgehend höhere Werte aufwiesen. Polarisationsmikroskopisch zeigten sich segmentale Unterschiede in der Faserreifung. Während Marfan-Patienten im infrarenalen Segment den höchsten Anteil reifer Fasern zeigten, dominierten bei Nicht-Marfan-Patienten unreifere Fasern im suprarenalen Segment. In Bezug auf das Alter wiesen Patienten unter 50 Jahren eine stärkere segmentale Heterogenität der Kollagenreifung auf, während ältere Patienten homogenere Verteilungsmuster zeigten. Geschlechtsspezifisch zeigten Männer im infrarenalen Segment signifikant mehr reife Fasern als Frauen.

Die immunhistologische Auswertung ergab bei Marfan-Patienten eine tendenzielle Zunahme der SMC-Dichte von thorakal nach infrarenal, begleitet von höhergradigem Kernverlust und Desorganisation im thorakalen bzw. suprarenalen Segment. Nicht-Marfan-Patienten wiesen hingegen schwerere nekrotische Veränderungen auf. Anzeichen degenerativer Prozesse wie Media-Fibrosierung oder Kalzifizierung waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine Intima-Hyperplasie als mögliches Zeichen von Entzündungsprozessen imponierte bei Nicht-Marfan-Patienten in stärkerer Ausprägung. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Komplexität und Heterogenität des Gefäßwand-Remodelings in TAAAs bei Marfan-, sowie Nicht-Marfan-Patienten und liefern eine histopathologische Grundlage für weiterführende Studien und die Diskussion patientenspezifischer Therapieansätze.

## 6 Summary

This study examines the composition of the tunica media in thoracoabdominal aortic aneurysms (TAAAs) with particular focus on collagen fiber distribution, maturation, and smooth muscle cells (SMCs) in Marfan and non-Marfan patients. Using 25 surgically obtained tissue samples (9 Marfan, 16 non-Marfan patients) from three aortic segments (thoracic, suprarenal, infrarenal), histopathological, immunohistological, and analyses utilising polarisation microscopy were performed.

Collagen content showed an increase from the thoracic to the infrarenal segment in both groups, with non-Marfan patients consistently showing higher values. Polarization microscopy revealed segmental differences in fiber maturation. While Marfan patients demonstrated the highest proportion of mature fibers in the infrarenal segment, less mature fibers were primarily found in the suprarenal segment of non-Marfan patients. Regarding age, patients under 50 years exhibited stronger segmental heterogeneity in collagen maturation, whereas older patients showed more homogeneous distribution patterns. Gender-specific analysis revealed that males had significantly more mature fibers in the infrarenal segment compared to females.

Immunohistological evaluation demonstrated a tendency toward increased SMC density from thoracic to infrarenal segments in Marfan patients, accompanied by higher-grade nuclear loss and disorganization in the thoracic and suprarenal segments, respectively. Non-Marfan patients, however, exhibited more severe necrotic changes. Degenerative processes such as medial fibrosis or calcification were comparable in both groups. Intimal hyperplasia, indicative of inflammatory processes, was more pronounced in non-Marfan patients.

The present findings illustrate the complexity and heterogeneity of vascular wall remodeling in TAAAs in both Marfan and non-Marfan patients, providing a histopathological foundation for further studies and the discussion of patient-specific therapeutic approaches.

## 7 Literatur, Abbildungen und Tabellen

### 7.1 Literaturverzeichnis

- Abdul-Hussien, H., Soekhoe, R. G. V., Weber, E., von der Thüsen, J. H., Kleemann, R., Mulder, A., van Bockel, J. H., Hanemaaijer, R., & Lindeman, J. H. N. (2007). Collagen degradation in the abdominal aneurysm: A conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases. *The American Journal of Pathology*, *170*(3), 809–817. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060522>
- Aggarwal, S., Qamar, A., Sharma, V., & Sharma, A. (2011). Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Experimental and Clinical Cardiology*, *16*(1), 11–15.
- Altobelli, E., Rapacchietta, L., Profeta, V. F., & Fagnano, R. (2018). Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(12), 2805. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122805>
- Bailey, A. J. (2001). Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mechanisms of Ageing and Development*, *122*(7), 735–755. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00225-1](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00225-1)
- Bankhead, P., Loughrey, M. B., Fernández, J. A., Dombrowski, Y., McArt, D. G., Dunne, P. D., McQuaid, S., Gray, R. T., Murray, L. J., Coleman, H. G., James, J. A., Salto-Tellez, M., & Hamilton, P. W. (2017). QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*, *7*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
- Bassett, C., Doukas, P., Gombert, A., Schurgers, L., Jacobs, M., Uhl, C., & Hruschka, B. (2025). Degradation elastischer Fasern in thorakoabdominellen Aortenaneurysmen. *Gefäßchirurgie*, *30*(2), 79–82. <https://doi.org/10.1007/s00772-025-01181-5>
- Borges, L. F., Touat, Z., Leclercq, A., Zen, A. A. H., Jondeau, G., Franc, B., Philippe, M., Meilhac, O., Gutierrez, P. S., & Michel, J.-B. (2009). Tissue diffusion and retention of metalloproteinases in ascending aortic aneurysms and dissections. *Human Pathology*, *40*(3), 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.08.002>

- Brozovich, F. V., Nicholson, C. J., Degen, C. V., Gao, Y. Z., Aggarwal, M., & Morgan, K. G. (2016). Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 476–532. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010652>
- Bruijn, L. E., van Stroe Gómez, C. G., Curci, J. A., Golledge, J., Hamming, J. F., Jones, G. T., Lee, R., Matic, L., van Rhijn, C., Vriens, P. W., Wågsäter, D., Xu, B., Yamanouchi, D., & Lindeman, J. H. (2021). A histopathological classification scheme for abdominal aortic aneurysm disease. *JVS-Vascular Science*, 2, 260–273. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.09.001>
- Cao, G., Xuan, X., Hu, J., Zhang, R., Jin, H., & Dong, H. (2022). How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00993-2>
- Carlson, B. M. (2014). Development of the Vascular System. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05459-3>
- Carmichael, J. D., Winder, S. J., Walsh, M. P., & Kargacin, G. J. (1994). Calponin and smooth muscle regulation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 72(11), 1415–1419. <https://doi.org/10.1139/y94-204>
- Cattell, M. A., Anderson, J. C., & Hasleton, P. S. (1996). Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 245(1), 73–84. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(95\)06174-6](https://doi.org/10.1016/0009-8981(95)06174-6)
- Chaudhry, S. S., Cain, S. A., Morgan, A., Dallas, S. L., Shuttleworth, C. A., & Kielty, C. M. (2007). Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGF $\beta$ 1. *Journal of Cell Biology*, 176(3), 355–367. <https://doi.org/10.1083/jcb.200608167>
- Cheung, C., Bernardo, A. S., Trotter, M. W. B., Pedersen, R. A., & Sinha, S. (2012). Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin-dependent disease susceptibility. *Nature Biotechnology*, 30(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/nbt.2107>

- 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. *Journal of Vascular Surgery*, 3(3), 389–404. <https://doi.org/10.1067/mva.1986.avs0030389>
- Crosas-Molist, E., Meirelles, T., López-Luque, J., Serra-Peinado, C., Selva, J., Caja, L., Gorbenko Del Blanco, D., Uriarte, J. J., Bertran, E., Mendizábal, Y., Hernández, V., García-Calero, C., Busnadiago, O., Condom, E., Toral, D., Castellà, M., Forteza, A., Navajas, D., Sarri, E., ... Egea, G. (2015). Vascular smooth muscle cell phenotypic changes in patients with Marfan syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(4), 960–972. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304412>
- Cury, M., Zeidan, F., & Lobato, A. C. (2013). Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections. *International Journal of Vascular Medicine*, 2013, 267215. <https://doi.org/10.1155/2013/267215>
- Dawson, A., Li, Y., Ren, P., Vasquez, H., Zhang, C., Ageedi, W., Luo, W., Zhang, L., Li, Y., Sheppard, M. B., Lu, H. S., Cassis, L. A., Coselli, J. S., Daugherty, A., Shen, Y. H., & Lemaire, S. A. (2020). Abstract 15539: Single-cell Analysis of Aortic Tissues From Patients With Marfan Syndrome Reveals Changes in Smooth Muscle Cell Differentiation. *Circulation*, 142(Suppl\_3), A15539–A15539. [https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl\\_3.15539](https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.15539)
- Doukas, P., Hruschka, B., Bassett, C., Buhl, E. M., Simon, F., Saraber, P., Jacobs, M. J., Uhl, C., Schurgers, L. J., & Gombert, A. (2025). Distribution and Maturity of Medial Collagen Fibers in Thoracoabdominal Post-Dissection Aortic Aneurysms: A Comparative Study of Marfan and Non-Marfan Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ijms26010014>
- Elefteriades, J. A., & Farkas, E. A. (2010). Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(9), 841–857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.084>

- Elumalai, G., & Ebami, T. U. (2016). "PATENT DUCTUS ARTERIOSUS" EMBRYOLOGICAL BASIS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE. <https://www.semanticscholar.org/paper/%E2%80%9C-PATENT-DUCTUS-ARTERIOSUS-%E2%80%9D-EMBRYOLOGICAL-BASIS-Elumalai-Ebami/0bfecf9dec009ba4b6d47d2fd69d47af9f3f2819>
- Freestone, T., Turner, R. J., Coady, A., Higman, D. J., Greenhalgh, R. M., & Powell, J. T. (1995). Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(8), 1145–1151. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.8.1145>
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2024, März 20). *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000, ICD10: I71.6 Aortenaneurysma thorakoabdominell, ohne Angabe einer Ruptur*. [https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren\\_set\\_page?p\\_uid=gast&p\\_aid=44930639&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=550&p\\_ansnr=52219433&p\\_version=2&p\\_thema\\_id=253&p\\_thema\\_id2=1&p\\_thema\\_id3=&p\\_thema\\_id4=&D.001=1000001&D.946=16500&D.011=44302](https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=44930639&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=550&p_ansnr=52219433&p_version=2&p_thema_id=253&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.001=1000001&D.946=16500&D.011=44302)
- Goldfinger, J. Z., Halperin, J. L., Marin, M. L., Stewart, A. S., Eagle, K. A., & Fuster, V. (2014). Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(16), 1725–1739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.025>
- Gouveia e Melo, R., Silva Duarte, G., Lopes, A., Alves, M., Caldeira, D., Fernandes e Fernandes, R., & Mendes Pedro, L. (2022). Incidence and Prevalence of Thoracic Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 34(1), 1–16. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.02.029>
- Halloran, B. G., Davis, V. A., McManus, B. M., Lynch, T. G., & Baxter, B. T. (1995). Localization of Aortic Disease Is Associated with Intrinsic Differences in Aortic Structure. *Journal of Surgical Research*, 59(1), 17–22. <https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1126>
- Harris, C., Croce, B., & Cao, C. (2016). Thoracic aortic aneurysm. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 5(4), 407. <https://doi.org/10.21037/acs.2016.07.05>

- He, R., Guo, D.-C., Estrera, A. L., Safi, H. J., Huynh, T. T., Yin, Z., Cao, S.-N., Lin, J., Kurian, T., Buja, L. M., Geng, Y.-J., & Milewicz, D. M. (2006a). Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *131*(3), 671-678.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.09.018>
- Henriet, P., & Emonard, H. (2019). Matrix metalloproteinase-2: Not (just) a „hero“ of the past. *Biochimie*, *166*, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.07.019>
- Holzapfel, G. A., & Ogden, R. W. (2020). An arterial constitutive model accounting for collagen content and cross-linking. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, *136*, 103682. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2019.103682>
- Hsieh, T.-B., & Jin, J.-P. (2023). Evolution and function of calponin and transgelin. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1206147>
- Humphries, M. P., Maxwell, P., & Salto-Tellez, M. (2021). QuPath: The global impact of an open source digital pathology system. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *19*, 852–859. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.022>
- Isselbacher, E. M. (2005). Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, *111*(6), 816–828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
- Jana, S., Hu, M., Shen, M., & Kassiri, Z. (2019). Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm. *Experimental & Molecular Medicine*, *51*(12), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0286-3>
- Jauhiainen, S., Kiema, M., Hedman, M., & Laakkonen, J. P. (2022). Large Vessel Cell Heterogeneity and Plasticity: Focus in Aortic Aneurysms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *42*(7), 811–818. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316237>
- Jia, Y., Li, D., Yu, J., Jiang, W., Liu, Y., Li, F., Zeng, R., Wan, Z., & Liao, X. (2023). Angiogenesis in Aortic Aneurysm and Dissection: A Literature Review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, *24*(8), 223. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2408223>

- Junqueira, L. C., Bignolas, G., & Brentani, R. R. (1979). Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *The Histochemical Journal*, *11*(4), 447–455.  
<https://doi.org/10.1007/BF01002772>
- Kadoglou, N. P., & Liapis, C. D. (2004). Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Current Medical Research and Opinion*, *20*(4), 419–432.  
<https://doi.org/10.1185/030079904125003143>
- Kessler, K., Borges, L. F., Ho-Tin-Noé, B., Jondeau, G., Michel, J.-B., & Vranckx, R. (2014). Angiogenesis and remodelling in human thoracic aortic aneurysms. *Cardiovascular Research*, *104*(1), 147–159. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu196>
- Komutrattananont, P., Mahakkanukrauh, P., & Das, S. (2019). Morphology of the human aorta and age-related changes: Anatomical facts. *Anatomy & Cell Biology*, *52*(2), 109. <https://doi.org/10.5115/acb.2019.52.2.109>
- Kong, C. H., Lin, X. Y., Woo, C. C., Wong, H. C., Lee, C. N., Richards, A. M., & Sorokin, V. A. (2013). Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: Tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, *16*(1), 11–15. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs421>
- Lattouf, R., Younes, R., Lutomski, D., Naaman, N., Godeau, G., Senni, K., & Changotade, S. (2014). Picrosirius Red Staining: A Useful Tool to Appraise Collagen Networks in Normal and Pathological Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *62*(10), 751–758. <https://doi.org/10.1369/0022155414545787>
- Li, D. S., Cavinato, C., Latorre, M., & Humphrey, J. D. (2023). Computational modelling distinguishes diverse contributors to aneurysmal progression in the Marfan aorta. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *479*(2276), 20230116.  
<https://doi.org/10.1098/rspa.2023.0116>
- Li, G., Wang, M., Caulk, A. W., Cilfone, N. A., Gujja, S., Qin, L., Chen, P.-Y., Chen, Z., Yousef, S., Jiao, Y., He, C., Jiang, B., Korneva, A., Bersi, M. R., Wang, G., Liu, X., Mehta, S., Geirsson, A., Gulcher, J. R., ... Tellides, G. (2020). Chronic mTOR

- activation induces a degradative smooth muscle cell phenotype. *The Journal of Clinical Investigation*, *130*(3), 1233–1251. <https://doi.org/10.1172/JCI131048>
- Lindeman, J. H. N., Ashcroft, B. A., Beenakker, J.-W. M., van Es, M., Koekkoek, N. B. R., Prins, F. A., Tielemans, J. F., Abdul-Hussien, H., Bank, R. A., & Oosterkamp, T. H. (2010). Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(2), 862–865. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910312107>
- Lindsay, M. E., & Dietz, H. C. (2011). Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature*, *473*(7347), 308–316. <https://doi.org/10.1038/nature10145>
- Liu, H., Chen, S., Luo, C., Zhong, Y., Qiao, Z., Sun, L., & Zhu, J. (2023). Fate of the distal aorta following root replacement in Marfan syndrome: A propensity score matched study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*, 1186181. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1186181>
- Longo, G. M., Xiong, W., Greiner, T. C., Zhao, Y., Fiotti, N., & Baxter, B. T. (2002). Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *The Journal of Clinical Investigation*, *110*(5), 625–632. <https://doi.org/10.1172/JCI15334>
- López De Padilla, C. M., Coenen, M. J., Tovar, A., De la Vega, R. E., Evans, C. H., & Müller, S. A. (2021). Picrosirius Red Staining: Revisiting Its Application to the Qualitative and Quantitative Assessment of Collagen Type I and Type III in Tendon. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *69*(10), 633–643. <https://doi.org/10.1369/00221554211046777>
- López-Candales, A., Holmes, D. R., Liao, S., Scott, M. J., Wickline, S. A., & Thompson, R. W. (1997). Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *The American Journal of Pathology*, *150*(3), 993–1007.
- Lüllmann-Rauch, R. (2009). *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen* (3., vollst. überarb. Aufl). Thieme.

- 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. *The Journal of Clinical Investigation*, *122*(2), 497–506. <https://doi.org/10.1172/JCI61598>
- Majesky, M. W. (2007). Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *27*(6), 1248–1258. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141069>
- Mulligan-Kehoe, M. J., & Simons, M. (2014). Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation*, *129*(24), 2557–2566. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189>
- Neptune, E. R., Frischmeyer, P. A., Arking, D. E., Myers, L., Bunton, T. E., Gayraud, B., Ramirez, F., Sakai, L. Y., & Dietz, H. C. (2003). Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature Genetics*, *33*(3), 407–411. <https://doi.org/10.1038/ng1116>
- Newby, A. C., & Zaltsman, A. B. (2000). Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *The Journal of Pathology*, *190*(3), 300–309. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I)
- Pouget, C., Gautier, R., Teillet, M.-A., & Jaffredo, T. (2006). Somite-derived cells replace ventral aortic hemangioblasts and provide aortic smooth muscle cells of the trunk. *Development (Cambridge, England)*, *133*(6), 1013–1022. <https://doi.org/10.1242/dev.02269>
- Qiu, H., Depre, C., Ghosh, K., Resuello, R. G., Natividad, F. F., Rossi, F., Peppas, A., Shen, Y.-T., Vatner, D. E., & Vatner, S. F. (2007). Mechanism of Gender-Specific Differences in Aortic Stiffness With Aging in Nonhuman Primates. *Circulation*, *116*(6), 669–676. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689208>
- Raaz, U., Zöllner, A. M., Schellinger, I. N., Toh, R., Nakagami, F., Brandt, M., Emrich, F. C., Kayama, Y., Eken, S., Adam, M., Maegdefessel, L., Hertel, T., Deng, A., Jagger, A., Buerke, M., Dalman, R. L., Spin, J. M., Kuhl, E., & Tsao, P. S. (2015). Segmental Aortic Stiffening Contributes to Experimental Abdominal Aortic

- Aneurysm Development. *Circulation*, 131(20), 1783–1795.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012377>
- Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- Sakalihasan, N., Limet, R., & Defawe, O. D. (2005). Abdominal aortic aneurysm. *The Lancet*, 365(9470), 1577–1589. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66459-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66459-8)
- Satta, J., Haukipuro, K., Kairaluoma, M. I., & Juvonen, T. (1997). Aminoterminal propeptide of type III procollagen in the follow-up of patients with abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 25(5), 909–915.  
[https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70222-2](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70222-2)
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2022). *Prometheus. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem* (6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Shimizu, K., Mitchell, R. N., & Libby, P. (2006). Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), 987–994.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000214999.12921.4f>
- Skalli, O., Pelte, M. F., Pecllet, M. C., Gabbiani, G., Gugliotta, P., Bussolati, G., Ravazzola, M., & Orci, L. (1989). Alpha-smooth muscle actin, a differentiation marker of smooth muscle cells, is present in microfilamentous bundles of pericytes. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 37(3), 315–321. <https://doi.org/10.1177/37.3.2918221>
- Soto, M. E., Pérez-Torres, I., Manzano-Pech, L., Soria-Castro, E., Morales-Marín, A., Ramírez-Marroquín, E. S., Martínez-Hernández, H., Herrera-Alarcón, V., & Guarner-Lans, V. (2023). Reduced Levels of Selenium and Thioredoxin Reductase in the Thoracic Aorta Could Contribute to Aneurysm Formation in Patients with Marfan Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10429. <https://doi.org/10.3390/ijms241310429>
- Stein, L. H., & Elefteriades, J. A. (2011). Epidemiology and Natural History of Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysms. In R. Chiesa, G. Melissano, & A. Zangrillo (Hrsg.),

*Thoraco-Abdominal Aorta: Surgical and Anesthetic Management* (S. 25–32).

Springer Milan. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-1857-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-88-470-1857-0_3)

Surma, S., Stolorz, K., Sierka, O., Sieroń, A. L., & Lesiak, M. (2021). The role of selected metalloproteinases and some genetic factors in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Acta Angiologica*, *1*(1), 22–31.

<https://doi.org/10.5603/AA.2021.0005>

Szász, C., Pap, D., Szebeni, B., Bokrossy, P., Órfi, L., Szabó, A. J., Vannay, Á., & Veres-Székely, A. (2023). Optimization of Sirius Red-Based Microplate Assay to Investigate Collagen Production In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(24), 17435. <https://doi.org/10.3390/ijms242417435>

Thompson, R. W., Geraghty, P. J., & Lee, J. K. (2002). Abdominal aortic aneurysms: Basic mechanisms and clinical implications. *Current Problems in Surgery*, *39*(2), 110–230. <https://doi.org/10.1067/msg.2002.121421>

Tong, J., Schriefl, A. J., Cohnert, T., & Holzapfel, G. A. (2013). Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, *45*(4), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.01.003>

Tsamis, A., Krawiec, J. T., & Vorp, D. A. (2013). Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: A review. *Journal of the Royal Society Interface*, *10*(83), 20121004. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.1004>

Villard, C., Eriksson, P., Hanemaaijer, R., Lindeman, J. H., & Hultgren, R. (2017). The composition of collagen in the aneurysm wall of men and women. *Journal of Vascular Surgery*, *66*(2), 579-585.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.02.056>

Wagenseil, J. E., & Mecham, R. P. (2009). Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiological Reviews*, *89*(3), 957–989. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2008>

Wang, R., Mattson, J. M., & Zhang, Y. (2023). Effect of aging on the biaxial mechanical behavior of human descending thoracic aorta: Experiments and constitutive modeling considering collagen crosslinking. *Journal of the Mechanical Behavior*

*of Biomedical Materials*, 140, 105705.

<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105705>

Wasteson, P., Johansson, B. R., Jukkola, T., Breuer, S., Akyürek, L. M., Partanen, J., & Lindahl, P. (2008). Developmental origin of smooth muscle cells in the descending aorta in mice. *Development (Cambridge, England)*, 135(10), 1823–1832. <https://doi.org/10.1242/dev.020958>

Wolinsky, H., & Glagov, S. (1967). A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circulation Research*, 20(1), 99–111. <https://doi.org/10.1161/01.res.20.1.99>

Xu, X., Zhang, F., Lu, Y., Yu, S., Sun, W., Sun, S., Cheng, J., Ma, J., Zhang, M., Zhang, C., Zhang, Y., & Zhang, K. (2019). Silencing of NONO inhibits abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-knockout mice via collagen deposition and inflammatory inhibition. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(11), 7449–7461. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14613>

Zhanmu, O., Yang, X., Gong, H., & Li, X. (2020). Paraffin-embedding for large volume bio-tissue. *Scientific Reports*, 10, 12639. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68876-5>

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Crawfords TAAA Klassifikationsschema	4
Abbildung 2: Lagerung nach Crawford bei offenem TAAA-Repair mit angedeuteter Schnittführung	14
Abbildung 3: Situs bei offenem TAAA-Repair	15
Abbildung 4: Schematische Aufsicht auf den OP-Bereich. Ablauf der Probengewinnung im OP-Saal	19
Abbildung 5: Mit niedrigem Threshold ausgewählte ROI für ganzes Gewebestück	28
Abbildung 6: Aortenwand mit in QuPath ausgewählter Media als ROI	29
Abbildung 7: Media (mit angeschnittener Intima und Adventitia, die jedoch nicht in der ROI inkludiert waren) mit angewandtem Threshold	30
Abbildung 8: Vergleich eines Picrosirius-Rot-gefärbten Präparats (Non-Marfan vs Marfan)	31
Abbildung 9: Intima- und Media-Dicke Messung bei Präparaten aus dem infrarenalen Aortensegment bei Nicht-Marfan (A), bzw. Marfan-Patienten (B)	31
Abbildung 10: Immunhistologische Färbung bei einem Präparat aus der infrarenalen Aorta eines Nicht-Marfan-Patienten mit angefärbtem $\alpha$ -SMA und Calponin (A) im Vergleich zur Negativprobe (B)	32
Abbildung 11: Prozentsatz des Gesamtkollagengehalts der Media in den jeweiligen untersuchten aortalen Segmenten für Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. (Doukas et al., 2025)	37
Abbildung 12: Vergleiche von Hellfeld- und Polarisationsmikroskopischen Aufnahmen der jeweils selben Stelle im Bereich der Media von thorakalen, suprarenalen und infrarenalen Aortensegmenten bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten. Vergrößerung x40	39
Abbildung 13: Prozentualer Flächenanteil von funktionellen SMCs in der Media bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten	44

Abbildung 14: Geringgradige Infiltration von Entzündungszellen in die Media bei einem Nicht-Marfan-Patienten 46

Abbildung 15: Prozentualer Flächenanteil von funktionellen SMCs in der Media bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten 48

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Kollagenarten	5
Tabelle 2: Modifiziertes semiquantitatives Bewertungssystem nach Brujn et al.	27
Tabelle 3: Demographische Zahlen und grundsätzliche Charakteristika	35
Tabelle 4: Intima-Dicke in $\mu\text{m}$	36
Tabelle 5: Prozentualer Anteil der Kollagenfasern in der Media	37
Tabelle 6: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie	39
Tabelle 7: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei männlichen und weiblichen Patienten, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie,	41
Tabelle 8: Prozentsatz der jeweiligen Kollagenfasertypen in der Media bei Patienten unter 50 und über 50, kategorisiert nach Farberscheinung in der Polarisationsmikroskopie	43
Tabelle 9: Prozentualer Flächenanteil von funktionellen SMCs in der Media	44
Tabelle 10: Desorganisation und Zellkernverlust von SMCs	45
Tabelle 11: Entzündungszellen in der Media	47
Tabelle 12: Nekrose in der Media	49
Tabelle 13: Kapillarproliferation in der Media	79
Tabelle 14: Degenerative Veränderungen, Kalzifizierung und Fibrose in der Media	80

## 8 Anhang

### Weitere Tabellen

*Tabelle 13: Kapillarproliferation in der Media (Grade, die in keiner Probe gesehen wurden, wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen)*

	Segment	Grad	Nicht-Marfan n (%)	Marfan n (%)	p (Chi <sup>2</sup> )	Trend-p
<b>Kapillarproliferation</b>	<b>Thorakal</b>	1	5 (71,4%)	4 (57,1%)	0,49	1,0
		2	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
		3	1 (14,3%)	2 (28,6%)		
		4	1 (14,3%)	0 (0,0%)		
	<b>Suprarenal</b>	1	5 (83,3%)	6 (85,7%)	0,36	0,57
		2	1 (16,7%)	0 (0,0%)		
		4	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
	<b>Infrarenal</b>	1	4 (80,0%)	4 (66,7%)	0,4	0,66
		2	0 (0,0%)	1 (16,7%)		
		3	1 (20,0%)	0 (0,0%)		
		4	0 (0,0%)	1 (16,7%)		

Tabelle 14: Degenerative Veränderungen, Kalzifizierung und Fibrose in der Media (Grade, die in keiner Probe gesehen wurden, wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen)

	Segment	Grad	Nicht-Marfan n (%)	Marfan n (%)	p (Chi <sup>2</sup> )	Trend-p
<b>Degenerative Veränderungen</b>	<b>Thorakal</b>	4	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1,0	1,0
		5	6 (85,7%)	6 (85,7%)		
	<b>Suprarenal</b>	4	1 (16,7%)	1 (14,3%)	0,91	0,91
		5	5 (83,3%)	6 (85,7%)		
	<b>Infrarenal</b>	4	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0,25	0,25
		5	4 (80,0%)	6(100,0%)		
<b>Kalzifizierung</b>	<b>Thorakal</b>	1	5 (71,4%)	4 (57,1%)	0,54	0,53
		2	1 (14,3%)	1 (14,3%)		
		3	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
		4	1 (14,3%)	0 (0,0%)		
		5	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
	<b>Suprarenal</b>	1	4 (66,7%)	5 (71,4%)	0,56	0,89
		2	1 (16,7%)	1 (14,3%)		
		3	1 (16,7%)	0 (0,0%)		
		4	0 (0,0%)	1 (14,3%)		
	<b>Infrarenal</b>	1	3 (60,0%)	3 (50,0%)	0,32	0,64
		2	0 (0,0%)	2 (33,3%)		
		4	2 (40,0%)	1 (16,7%)		
<b>Mediafibrose</b>	<b>Thorakal</b>	1	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0,45	0,55
		3	3 (42,9%)	3 (42,9%)		
		4	2 (28,6%)	4 (57,1%)		
		5	1 (14,3%)	0 (0,0%)		
	<b>Suprarenal</b>	2	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0,49	0,28
		3	2 (33,3%)	2 (28,6%)		
		4	3 (50,0%)	5 (71,4%)		
	<b>Infrarenal</b>	3	1 (20,0%)	3 (50,0%)	0,54	0,48
		4	2 (40,0%)	1 (16,7%)		
5		2 (40,0%)	2 (33,3%)			

## Bisherige Publikationen

- Bassett, C., Doukas, P., Gombert, A., Schurgers, L., Jacobs, M., Uhl, C., & Hruschka, B. (2025). Degradation elastischer Fasern in thorakoabdominellen Aortenaneurysmen. *Gefässchirurgie*, 30(2), 79–82. <https://doi.org/10.1007/s00772-025-01181-5>
- Doukas, P., Hruschka, B., Bassett, C., Buhl, E. M., Simon, F., Saraber, P., Jacobs, M. J., Uhl, C., Schurgers, L. J., & Gombert, A. (2025). Distribution and Maturity of Medial Collagen Fibers in Thoracoabdominal Post-Dissection Aortic Aneurysms: A Comparative Study of Marfan and Non-Marfan Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ijms26010014>
- Hruschka, B., Gombert, A., Doukas, P., Uhl, C., & Elfeky, M. (2024). Patient-individualized treatment concept in a case of a juxtarenal AAA repair with limited transfemoral access using custom-made fenestrated aortic endografts. *Annals of Vascular Surgery - Brief Reports and Innovations*, 4(4), 100340. <https://doi.org/10.1016/j.av surg.2024.100340>
- Doukas, P., Hruschka, B., Bassett, C., Afify, M., Jacobs, M., & Gombert, A. (2022). Die Rolle der Matrix-Metalloproteinasen 2 und 9 in der Pathogenese des Aortenaneurysmas. *Gefässchirurgie*, 27(5), 373–376. <https://doi.org/10.1007/s00772-022-00904-2>
- Doukas, P., Hruschka, B., Bassett, C., Jacobs, M., & Gombert, A. (2022). Das Schicksal des thorakoabdominellen Postdissektionsaortenaneurysmas: Die histopathologische Narbe. *Gefässchirurgie*, 27(4), 246–252. <https://doi.org/10.1007/s00772-022-00902-4>
- Gombert, A., Doukas, P., Hruschka, B., Afify, M., Kotelis, D., Mätz-Rensing, K., & Jacobs, M. (2021). Thoracoabdominal aortic aneurysm tissue sample study – das Aachener Modell als Beispiel für ein Forschungskooperationskonzept. *Gefässchirurgie*, 26(4), 318–322. <https://doi.org/10.1007/s00772-021-00785-x>

## Danksagung

Wem soll der erste Dank erschallen? In diesem Kontext muss zuallererst mein Doktorvater, apl. Prof. Dr. med. Alexander Gombert für die Überlassung des Themas und die ständige Motivation genannt werden. Er hatte die Grundidee für die Studie und zeichnet somit für einen Teil der Konzeptualisierung sowie für die Supervision verantwortlich. Direkt anschließend möchte ich mich herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. Panagiotis Doukas bedanken, der mein direkter Betreuer und in allen guten und schlechten Zeiten der Arbeit mein erster Ansprechpartner war. Auch war er es, der die Publikation unserer Ergebnisse verantwortete.

Besonders hervorzuheben ist auch Zohreh Packsereshtmogharab, die als MTA in unserem Labor die Fäden zog, von der ich viel über die technischen Grundlagen der histologischen Aufarbeitung von Gewebepräparaten lernen konnte und die mir viel Arbeit abnahm. Des Weiteren möchte ich mich bei meiner „Co-Doktorandin“ Cathryn Bassett bedanken, mit der ich eng zusammenarbeitete, woraus sich ungeahnte Synergien ergaben, die dem ganzen Projekt zuträglich waren.

Nicht zu vergessen sind all diejenigen, mit denen ich auf dem Weg der Erstellung zusammenarbeiten durfte und von denen ich vieles lernen konnte. Hier seien unter anderem Johannes Wüffel aus dem IZKF sowie Berta Ganizada und Prof. Dr. Leon Schurgers aus dem Team unserer Kooperationspartner des CARIM in Maastricht erwähnt, die mich sorgfältig im Bereich der Polarisationsmikroskopie einarbeiteten. Prof. em. Dr. Mamdouh Afify als Pathologe, der unsere Arbeitsgruppe unterstützte, war an der Auswahl und Überprüfung der histologischen Schnitte ebenfalls maßgeblich beteiligt. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Univ. -Prof. Dr. med. Michael Jacobs und Univ. -Prof. Dr. med. univ. Christian Uhl, welche als ehemaliger und aktueller Klinikdirektor der Klinik für Gefäßchirurgie die Studie mit überwachtem und Mittel hierfür bereitstellten.

Mein herzlichster Dank gilt natürlich meinen Eltern, ohne die das Studium der Humanmedizin in Aachen und dadurch auch die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wären. Eure Unterstützung war in allen Belangen immer außergewöhnlich!

## Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

in der **Klinik für Gefäßchirurgie** des Universitätsklinikums Aachen

hinterlegt sind.

**Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung**

Hiermit erkläre ich, **Bernhard Hruschka**, an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „Zusammensetzung der aortalen Tunica media bei thorakoabdominellen Postdissektionsaneurysmen in Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten“ dargestellten Ergebnisse erhoben habe: Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind.

	Doktorand: <b>B. Hruschka</b>	Prakt. Betreuer: <b>Dr. P. Doukas</b>	Mitarbeiter der AG <b>Gombert: C. Bassett</b>	Kooperationspartner: <b>Prof. em. Dr. M. Afify</b>	Kooperationspartner: <b>Prof. Dr. L. Schurgers</b>	Kooperationspartner IZKF: <b>J. Wüffel</b>	MTA: <b>Z. Packsereshtmogharab</b>	Ehem. Abteilungsvorstand: <b>Univ.-Prof. Dr. M. Jacobs</b>	Abteilungsvorstand: <b>Univ.-Prof. Dr. C. Uhl</b>	Literatur: <b>Bruijnet al. /Frankort et al.</b>	KI: <b>Perplexity AI</b>	Doktorvater: <b>apl. Prof. Dr. A. Gombert</b>	Summe (%)
Konzeption der Studie	55	25						5				15	100
Probensammlung im OP	100												100
Einarbeitung		20		10	15	10	30					15	100
Histologische Färbung der Proben	30						70						100
Durchführung und Auswertung Allgemeine Histopathologie	80			20									100
Polarisationsmikroskopie	100												100
Immunhistochemie	100												100
Sammlung von Patientendaten	80	15	5										100
Kollagenfaser-Analyse	100												100
SMC-Analyse	100												100
Messung der IMD	100												100
Auswertung der allgemeinen Histopathologie	80			20									100
Statistische Auswertung	60	40											100
Dateninterpretation	70	20										10	100
Verfassung der Monografie	100												100
Sprachl. Korrektur	70	10									10	10	100
Erstellung Abb. 1, 3-10, 14,15	100												100
Erstellung Abb. 2	60									40			100
Erstellung Abb. 11	60	40											100
Erstellung Abb. 12	80	20											100
Erstellung Abb. 13	70	30											100
Erstellung Tab. 1, 10-14	100												100
Erstellung Tab. 2	60									40			100
Erstellung Tab. 3,7,9	60	40											100
Erstellung Tab. 4-6	55	45											100
Erstellung Tab. 8	90	10											100

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Doktoranden

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Bernhard Hruschka

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Doktorvaters

## Lebenslauf

### Curriculum Vitae

Name: Bernhard Hruschka  
Geburtsdatum: 26.09.1997  
Geboren in: Wien, Österreich  
Staatsangehörigkeit: Österreich  
Kontaktdaten: D: Burtscheider Markt 23  
52066 Aachen  
Ö: Rummelhardtgasse 4/35  
1090 Wien  
behruschka@ukaachen.de  
+43 699 17087619



#### Klinische Erfahrung

---

- 10/2023 – aktuell **Assistenzarzt**  
Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Gefäßchirurgie
- 10/2016 – 05-2023 **Studium der Humanmedizin**  
RWTH Aachen University
- 01/2020 – 12/2021 **Studentischer Mitarbeiter**  
Neurologisches Schlaflabor, Uniklinik RWTH Aachen
- 02/2016 – aktuell **Ehrenamtlicher Mitarbeiter Samariterbund Österreich**
- 10/2015 – 06/2016 **Zivildienst als Rettungssanitäter Samariterbund Österreich**

#### Schulische- und akademische Bildung

---

- Seit 2025 **Master of Healthcare Business Administration**  
Friedrich Alexander Universität Erlangen / Nürnberg
- 2016 - 2023 **Studium der Humanmedizin**  
RWTH Aachen University
- 09/2007- 06/2015 **Piaristengymnasium Wien (Österreich)**  
Abschluss mit ausgezeichnetem Erfolg

#### Promotion

---

- Seit 10/2020 **Zusammensetzung der aortalen Tunica media bei thorakoabdominellen postdissektions-Aortenaneurysmen in Marfan- und Nicht-Marfan-Patienten**  
Klinik für Gefäßchirurgie  
Leitung: Univ. Prof. Dr. med. univ. Christian Uhl  
Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. Alexander Gombert, PhD (FEBVS)
- Seit 10/2021 **Vortragstätigkeit und Teilnahme an internationalen Kongressen**

## Famulaturen und praktisches Jahr

---

02/2023 – 04/2023	<b>Klinikum Rechts der Isar München</b> , Abteilung für Visceralchirurgie
12/2022 – 02/2023	<b>Deutsches Herzzentrum München</b> , Abteilung für Herzchirurgie
09/2022 – 12/2022	<b>Salem-Spital Bern, Hirslanden Gruppe Schweiz</b> , Departement für allgemeine Innere Medizin, Notaufnahme
05/2022 – 09/2022	<b>Uniklinik RWTH Aachen</b> , Klinik für Gefäßchirurgie
09/2021 – 10/2021	<b>Praxiszentrum Blondelstraße Aachen</b> , Hausärztliche Versorgung / infektiologischer Schwerpunkt
01/2021 - 02/2021	<b>Uniklinik RWTH Aachen</b> , Klinik für Gefäßchirurgie
03/2020 – 04/2020	<b>Klinik Hietzing Wien</b> , Zentrale internistische Notaufnahme
03/2019 – 04/2019	<b>Hanuschkrankenhaus Wien</b> , Klinik für Chirurgie
08/2018 – 09/2018	<b>Praxis Dr. Jung und Partner Wien</b> , Kardiologie

## EDV-Kenntnisse

---

Microsoft Office:	Gute Kenntnisse in allen Programmen
Endnote:	Kompetenter Umgang
Zotero:	Kompetenter Umgang

## Sprachkenntnisse

---

Deutsch:	Muttersprache
Englisch:	Fließend Cambridge Certificate of Advanced English C1
Französisch:	Gut (Niveau B1)
Spanisch:	Gut (Niveau B1)

## Weitere Fähigkeiten und Hobbies

---

Weitere Fähigkeiten:

- Kenntnisse der Wirtschafts- und Finanzwelt (Entrepreneur's Skills Certificate Modul A)
- Führungskompetenz, erworben durch die Führung und Koordination von Ambulanzdiensten

Hobbies:

- Reisen
- Segeln: Ich bin leidenschaftlicher Segler und habe im Jahr 2013 den BFA- Binnen absolviert, aktuell Ausbildung FB2 („Küstenpatent“)
- Skifahren: 2015 Ausbildung zum Skilehrer
- Fußball: Seit 2008 auf Vereinsniveau
- Golf