

Auswirkung der Eosinophilie auf die Gefäßsteifigkeit und das Auftreten von Bauchaortenaneurysmen bei Patienten mit Asthma bronchiale

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Andrea Budimovska

aus Skopje, Nordmazedonien

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch
2. Gutachter: PD Dr. S. Tolga Yavuz

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Pneumologie, Angiologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	6
1.3	Ergebnisse	8
1.4	Diskussion	10
1.5	Zusammenfassung	13
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	14
2.	Veröffentlichungen	20
3.	Erklärung zum Eigenanteil	21
4.	Danksagung	23
5.	Publikationen (PDF-Version)	24

Abkürzungsverzeichnis

AA	abdominelle Aorta
AAA	abdominelles Aortenaneurysma
ACT	Asthmakontrolltest
BMI	<i>engl.</i> : Body mass index
BEC	Eosinophilenzahl im Blut (<i>engl.</i> : blood eosinophil count)
EKG	Elektrokardiografie
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde
GINA	<i>engl.</i> : Global Initiative for Asthma
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin (IL-4/-5/-6/-13)
NO	Stickstoffmonoxid (<i>engl.</i> : nitric oxide)
OCS	orale Kortikosteroide
T _H 2-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 2

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Etwa 4,2 % der deutschen Bevölkerung sind von Asthma bronchiale betroffen. Es ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und wird durch eine chronische Entzündung der Atemwege sowie bronchiale Hyperreagibilität bis hin zur bronchialen Obstruktion definiert. Eine Subform dieser Erkrankung ist das eosinophile Asthma. Laut den deutschen Nationalen Versorgungsleitlinien 2024 erfordert die Diagnose eines eosinophilen Asthmas u.a. den zweimaligen Nachweis von über 300 Eosinophilen/ μ l Blut. Das Asthma bronchiale, oft verbunden mit einer Typ-2-Atemwegsentzündung, ist mit einer systemischen Inflammation, erhöhter arterieller Wandsteifigkeit und einem erhöhten Risiko für Atherosklerose und abdominelles Aortenaneurysma (AAA) assoziiert (Fernández-Gallego et al., 2022; Iribarren et al., 2012; Niccoli et al., 2010; Tuleta et al., 2017). Die Steuerung der Typ-2-Inflammation erfolgt durch T-Helferzellen vom Typ 2 mit anschließender Aktivierung verschiedener Zytokine, u.a. Interleukin-4/-5/-13 sowie eosinophiler Zellen (Fernández-Gallego et al., 2022). Derartige Signalwege sowie durch oxidativen Stress vermittelte zelluläre Dysfunktionen stellen potenziell bedeutsame pathophysiologische Mechanismen dar, die wesentlich zur Entstehung und Progression von Atherosklerose beitragen (Tuleta et al., 2017). Immunzellen im Rahmen der systemischen Entzündung induzieren u.a. Apoptose der vaskulären glatten Muskelzellen innerhalb der Aortenwand und tragen somit zur strukturellen Degeneration und funktionellen Beeinträchtigung der Gefäßwandintegrität bei (Luo et al., 2009). Zudem legen aktuelle Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen Parametern des Differenzialblutbilds, insbesondere der Eosinophilenzahl, und der AAA nahe (Parikh et al., 2021).

Eine Erweiterung der abdominalen Aorta (AA) in Form eines Aneurysma (> 3 cm, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, 2018; Erbel et al., 2014), insbesondere die symptomatische Variante, im Sinne einer Ruptur oder Dissektion, ist mit einer präklinischen Mortalität von etwa 90 % assoziiert (Upchurch und Schaub, 2006). Einer der

häufigsten Gründe für die Entstehung eines AAA ist der Verlust der arteriellen Wandelastizität im Rahmen einer Atherosklerose. Gemäß den deutschen Leitlinien für Aortenerkrankungen zählt die aortale Wandsteifigkeit zu den frühesten Anzeichen ungünstiger struktureller oder funktioneller Veränderungen innerhalb der Gefäßwand. Folglich trägt die Reduktion potenzieller Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose sowie eines AAA wesentlich dazu bei, das Risiko schwerwiegender gesundheitlicher Folgen zu senken. Ein solcher potenzieller Risikofaktor ist die Eosinophilenzahl im Blut (BEC).

Ob eosinophile Granulozyten im Rahmen eines Asthma bronchiale die arterielle Wandsteifigkeit als Zeichen (prä-)atherosklerotischer Gefäßveränderungen sowie die Entwicklung eines AAA beeinflussen, bleibt aufgrund der eingeschränkten Studienlage derzeit ungeklärt. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen erhöhter BEC auf die vaskuläre Gesundheit zu analysieren. Hierzu werden der Durchmesser und Parameter der Wandsteifigkeit der AA bei Patienten mit niedriger ($< 300/\mu\text{l}$) und erhöhter ($> 300/\mu\text{l}$) BEC systematisch verglichen.

Zusätzlich werden das fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid (FeNO) als noninvasiver Biomarker einer Typ-2-Inflammation der Atemwege (Escamilla-Gil et al., 2022; Loewenthal et al., 2022) sowie der Asthma Control Test (ACT) herangezogen. Pathologisch veränderte Werte weisen auf eine erhöhte Krankheitslast hin. Zudem beschrieben Zhang et al. (2003) Hinweise auf eine Beteiligung NO-vermittelter Mechanismen bei AAA. Daher wird untersucht, ob FeNO- und ACT-Werte in unserer Studie mit Gefäßveränderungen korrelieren.

1.2 Material und Methoden

Diese Studie wurde im Zeitraum von Juni 2022 bis Februar 2023 nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Bonn (Medizinische Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Nr. 117/22), sowie nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Insgesamt wurden 112 Patient*innen in die Untersuchung eingeschlossen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter <18 Jahre
- fehlende Einwilligung
- akute Asthma-Exazerbation
- BEC-Messung unter Einnahme oraler Kortikosteroiden (OCS) oder Biologika, wie z.B. anti-IL-5(R), anti-IL-4(R) oder anti-IgE
- <2 Messungen der BEC
- bereits bekanntes Aneurysma der AA

Die Anwendung von OCS und Biologika ist mit Veränderungen der BEC assoziiert (Bentley et al., 1996; Principe et al., 2021). Darüber hinaus wird die Einnahme von OCS mit proatherosklerotischen Effekten in Verbindung gebracht (Otsuki et al., 2010). In unserer Studie wurde zudem die BEC ohne Einfluss von Biologika-Therapie (IL-4, IL-5 oder IL-13) berücksichtigt. Gegenstand kontroverser Diskussionen bleibt die Frage, ob diese Therapiemethoden eher protektiv oder proatherosklerotisch wirken (Quinta et al., 2021). Daher wurden für die präzise Quantifizierung der BEC Laborbefunde herangezogen, die unter Ausschluss einer OCS- oder Biologika-Therapie erhoben wurden.

Die nichtinvasive angiologische Diagnostik umfasste eine B-Bildgebung sowie farbkodierte Duplexsonographie der AA. Für die Berechnung wurde der größte gemessene Durchmesser der AA berücksichtigt. Der Durchmesser wurde mittels sogenannter „leading-to-leading edge“-Methode senkrecht zur Gefäßachse unter Verwendung eines Philips® iE33® Ultraschallsystems gemessen. Die leading-edge-Methode beinhaltet die Messung des Aortendurchmessers von der Adventitia bis zur gegenüberliegenden Intima der Gefäßwand. Andere Messmethoden, wie z.B. „outer-to-outer“ oder „inner-to-inner“-edge sind ebenfalls zur Messung des Aortendurchmessers geeignet. Es besteht jedoch kein einheitlicher Konsensus darüber, wie der maximale Aortendurchmesser sonographisch zuverlässig bestimmt wird (Long et al., 2012). Dennoch stellt die Sonographie eine präzise Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität und Spezifität für die zu untersuchende Fragestellung dar. Zur Einschätzung der Gefäßwandsteifigkeit kam eine B-Mode-Sonographie in der

Transversalebene zum Einsatz, ergänzt durch eine elektrokardiografisch (EKG) unterstützte Aufzeichnung über fünf kardiale Zyklen. Für die abschließende Strain-Analyse (Strain = Ausdruck der Deformation der Gefäßwand) der markierten „area of interest“ (entlang des Intima-Media-Komplexes) wurde die Speckle-Tracking-Software ImageArena (Version 4.6, TomTec Systems GmbH, München) verwendet (Bjällmark et al. 2010; Charwat-Resl et al., 2016; Stumpf et al., 2018). Die Beurteilung des Strains aus der B-Bildgebung erlaubt die Untersuchung von folgenden Parametern: radialer/zirkumferenzieller Strain (Gefäßwanddehnung im Verlauf eines kardialen Zyklus in Prozent), radiale/zirkumferenzielle Strain Rate (Veränderung des Strain-Wertes pro Sekunde), radiales Displacement (räumliche Bewegung) der Gefäßwand in mm sowie die radiale Velocity (Geschwindigkeit) in cm/s. Der Fokus unserer Analyse lag vorrangig auf der Bestimmung des radialen Strains sowie der Messung des Aortendurchmessers. Die grafische Darstellung der Strain-Analyse ist in Biener et al., (2025), Figure 1, zu sehen.

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von IBM® SPSS® Statistics, Version 29.0, durchgeführt, die graphische Darstellung mit GraphPad Prism 10.1.1 (GraphPad Software, Inc., Boston, MA, USA). Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen metrischen Variablen erfolgte mittels linearer Regressionsanalysen. In Abhängigkeit von der Verteilung und der Anzahl der Beobachtungen wurde der Student-t-Test, Welch-Test, Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fischer eingesetzt. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant bewertet.

1.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 112 Patient*innen abhängig von der BEC in zwei Gruppen eingeteilt: BEC < 300/μl (n = 46) und BEC > 300/μl (n = 66). Patient*innen mit einer BEC > 300/μl wiesen nicht nur eine signifikant höhere Exazerbationsrate (p = 0,014) und eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion (FEV1, % Soll) auf (p ≤ 0,001), sondern auch niedrigere ACT-Werte (p = 0,014), welche auf eine schlechtere Asthmakontrolle gemäß Global Initiative for Asthma 2023 (GINA) hindeuten. Darüber hinaus erhielten diese Patient*innen signifikant häufiger Biologika-Therapien (p = 0,001). Dies entspricht dem klinischen Bild des

eosinophilen Asthmas und ist mit einem schwergradigen Krankheitsverlauf verbunden (Buhl et al., 2017).

Zur Beurteilung potenzieller Einflussfaktoren wurden auch Unterschiede in verschiedenen demografischen und gesundheitlichen Parametern – einschließlich Alter, Raucherstatus, arterieller Hypertonie, Diabetes melitus, Hypercholesterinämie sowie familiärer Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt oder Apoplex) analysiert. Bezüglich der genannten Risikofaktoren bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung: in der Gruppe mit $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$ betrug der Anteil männlicher Patienten 45,5 % und in der $\text{BEC} < 300/\mu\text{l}$ 26,1 %. Table 1 (baseline characteristics) in Biener et al., 2025 fasst die gruppenspezifischen Unterschiede zusammen.

Patient*innen mit $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$ wiesen einen signifikant breiteren Aortendurchmesser als Patient*innen mit $\text{BEC} < 300/\mu\text{l}$ auf ($1,46 \pm 0,25$ cm vs. $1,67 \pm 0,63$ cm, $p = 0,018$, Figure 2 in Biener et al., 2025). Ebenfalls signifikante Ergebnisse ergab die statistische Auswertung der Strain-Analyse in der Gruppe mit $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$, welche reduzierte Werte des radialen ($2,65 \pm 1,38$ % vs. $4,46 \pm 2,59$ %; $p < 0,001$) sowie des zirkumferenziellen Strains ($2,15 \pm 1,79$ % vs. $3,35 \pm 2,68$ %, $p=0,01$) zeigte. Zudem unterschied sich die radiale und zirkumferenzielle Strain-Rate jeweils bezüglich der Signifikanz zwischen den Vergleichsgruppen signifikant ($p < 0,001$ und $p < 0,009$, Figure 4 in Biener et al., 2025). Gemäß der vorliegenden Evidenz wird ein erniedrigter Strain-Wert als Indikator für eine erhöhte vaskuläre Wandsteifigkeit gewertet. Es konnte allerdings keine statistische Signifikanz hinsichtlich des radialen Displacements ($0,17 \pm 0,21$ mm vs. $0,23 \pm 0,18$ mm, $p = 0,097$) und der radialen Geschwindigkeit ($0,13 \pm 0,14$ cm/s vs. $0,16 \pm 0,13$ cm/s, $p = 0,208$) gezeigt werden.

Aufgrund signifikanter Unterschiede in der Anzahl männlicher Patienten zwischen den Vergleichsgruppen sowie der Tatsache, dass das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung eines AA gilt, führten wir eine geschlechtsadjustierte lineare Regressionsanalyse durch. Auch hier wurde eine positive Korrelation zwischen BEC und

AAA festgestellt. Figure 3 in Biener et al. (2025) zeigt die relevanten statistischen Kennwerte ($R^2 = 0,131$; $b = 0,000$; $p < 0,001$). Im Kontext des Strains manifestierte sich eine negative Korrelation zwischen BEC und dem radialen Strain ($R^2 = 0,131$, $b = -0,002$, $p = 0,001$), welche als Indikator für geschlechtsunabhängige Gefäßveränderungen bei erhöhter BEC interpretiert werden kann (Figure 5 in Biener et al., 2025).

Bei insgesamt drei Patienten wurde ein AAA erstmalig diagnostiziert. Diese zeigten laborchemisch eine $BEC > 300/\mu\text{l}$.

Die FeNO- und ACT-Parameter, welche die Krankheitsaktivität bzw. -kontrolle abbilden, zeigten in der linearen Regressionsanalyse keine signifikanten Korrelationen mit dem Aortendurchmesser (FeNO: $r = -0,09$, $p = 0,419$; ACT: $r = 0,02$, $p = 0,815$) oder dem radialen Strain (FeNO: $r = -0,19$, $p = 0,095$; ACT: $r = 0,13$, $p = 0,189$).

1.4 Diskussion

Asthma bronchiale wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, atherosklerotischen Veränderungen sowie mit der Entstehung und Ruptur von Aortenaneurysmen in Verbindung gebracht (Fernández-Gallego et al., 2022; Iribarren et al., 2012; Liu et al., 2016b; Tuleta et al., 2017), jedoch bleibt die klinische Bedeutung weiterhin umstritten. Vor diesem Hintergrund führten wir die vorliegende Studie durch, in der die anfängliche Fragestellung zum Einfluss der Eosinophilie auf Gefäßveränderungen positiv bestätigt werden konnte. Diese Befunde sind auch konsistent mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, wie beispielsweise von Liu et al. (2016a) und Parikh et al. (2021). Eine andere Studie stellte bereits einen Zusammenhang zwischen $BEC > 300/\mu\text{l}$ und einer erhöhten Wandsteifigkeit der Arteria carotis communis fest (Biener et al., 2024). Wie in unserer Studie wurde auch hier die elastische Eigenschaft der Arterienwand zur Diagnostik (prä-) atherosklerotischer Gefäßveränderungen mittels Strainanalyse genutzt.

Die systemische Typ-2-Inflammation bei Asthma bronchiale spielt mutmaßlich eine Rolle in der Genese atherosklerotischer Gefäßveränderungen sowie AAA. Interessanterweise konnte die Typ-2-Inflammation in einigen Studien jedoch nicht mit einer zentralen Atherosklerose

assoziiert werden, sondern mit Aortenaneurysmen (Shimizu et al., 2006). Marx et al. (2019) diskutieren dies als potenzielle indirekte Wirkung der eosinophilen Granulozyten ohne Infiltration der Gefäßwand. In der Folge sind diese in früheren Stadien nicht zu erkennen.

Unsere Untersuchung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen FeNO- bzw. ACT-Werten und (prä)-atherosklerotischen Gefäßveränderungen oder dem Vorliegen eines AAA. Die Evidenzlage hierzu ist derzeit sehr limitiert. Zhang et al. (2003) beschrieben Hinweise auf eine erhöhte NO-Produktion im AAA-Gewebe in Verbindung mit einer erhöhten Expression der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase. Da jedoch FeNO primär aus den Atemwegen stammt, ist unklar, wie gut es dadurch die systemische NO-Verfügbarkeit bzw. Endothelfunktion widerspiegelt wird. Guo et al. (2016) beschrieben in einer umfangreichen Kohortenstudie einen querschnittlichen Zusammenhang zwischen erhöhten FeNO-Werten und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms, das bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen assoziiert ist. Diese Ergebnisse liefern jedoch nur begrenzte Hinweise auf eine mögliche systemische Relevanz von FeNO und sind aufgrund des fehlenden prospektiven Zusammenhangs mit Vorsicht zu interpretieren. Zusätzlich beschrieben Csoma et al. (2019) NO-assoziierte endotheliale Dysfunktion bei Patient*innen mit COPD, jedoch ohne Untersuchung atherosklerotischer Veränderungen wie z.B. Plaquebildung oder Gefäßsteifigkeit. Die Befunde unserer Studie sowie von Guo et al., 2016 und Csoma et al., 2019 weisen darauf hin, dass zusätzliche Forschung notwendig ist, um den möglichen Zusammenhang zwischen FeNO und atherosklerotischen bzw. aneurysmatischen Veränderungen zu klären.

Einige Studien lieferten jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse. So brachte Parikh et al. (2021) eine niedrige BEC mit einem erhöhten Risiko für AAA in Verbindung, während andere Studien eine mögliche protektive Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der Entwicklung einer AAA darlegen (Liu et al., 2021; Zhang et al., 2023). Parikh et al. fokussiert sich jedoch nicht explizit auf Patient*innen mit Asthma bronchiale. Seine Beobachtung, dass ein AAA sowohl bei hoher als auch bei niedriger Anzahl eosinophiler Granulozyten auftreten kann, weist auf komplexe Pathomechanismen in der Entstehung von Atherosklerose und AAA hin.

Wie jede andere Studie weist auch diese einige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Zum einen kann die BEC teilweise deutlich schwanken, was die eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Asthma-Phänotyp erschweren kann. Um diesen Effekt zu minimieren haben wir Patient*innen eingeschlossen, bei denen mindestens zwei BEC-Messungen vorlagen. Zudem existiert bislang kein allgemein anerkannter Schwellenwert zur Definition des eosinophilen Asthmas. Die GINA empfiehlt, bereits ab einer BEC von 150/ μ l eine mögliche Typ-II-Inflammation zu berücksichtigen, während die deutschen Nationalen Versorgungsleitlinien 2024 erst bei Werten über 300/ μ l von einem eosinophilen Asthma sprechen. Zusätzlich besteht ein möglicher Selektionsbias, da die Studie an einem einzelnen universitären Zentrum durchgeführt wurde. Dadurch könnte eine insgesamt schwerer erkrankte Patientenkohorte eingeschlossen worden sein, was jedoch gleichermaßen auch auf die Kontrollgruppe zutrifft.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass sich ein Aortenaneurysma typischerweise über viele Jahre entwickelt und das Risiko für ein abdominelles Aortenaneurysma mit zunehmendem Alter steigt. Verglichen mit dem Alter der zunehmenden Inzidenz für AAA in der Allgemeinbevölkerung (65 Lebensjahr, U.S. Preventive Services Task Force, 2005) weist unsere Kohorte ein vergleichsweise junges Alter auf. Dies widerspricht den bisherigen Befunden nicht zwangsläufig. Vielmehr deutet dies darauf hin, dass die frühzeitige Identifikation atherosklerotischer Veränderungen bei jungen Menschen eine entscheidende Rolle für die rechtzeitige Erkennung und Prävention einer AAA spielen könnte. Bei Atherosklerose und Bauchaortenaneurysma spielen zudem verschiedene Störfaktoren eine Rolle. Während einige wichtige Störfaktoren in unserer Studie berücksichtigt wurden, bleiben andere, wie etwa Ernährung oder Bewegungsmangel, unberücksichtigt.

Schließlich existiert eine alternative Definition der AAA, welche eine Einstufung erst ab einer Expansion von mehr als 50% über dem normalen, alters- und geschlechtsbezogenen Durchmesser vorsieht (Hiratzka et al., 2010). Ob sich dadurch andere Ergebnisse erzielen ließen, ist nicht bekannt.

1.5 Zusammenfassung

Das eosinophile Asthma ist eine Form des Asthma bronchiales, die durch eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten sowie durch schwere entzündliche Verläufe gekennzeichnet ist. Diese Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese und dem Verlauf der Erkrankung. Zunehmende Evidenz deutet darauf hin, dass Asthma bronchiale auch mit systemischen Gefäßveränderungen assoziiert ist. Nach unserem Kenntnisstand ist dies jedoch die erste Studie, welche die Prävalenz von Atherosklerose bzw. abdominellem Aortenaneurysma in Bezug auf die Eosinophilenzahl im Blut bei Patienten mit Asthma bronchiale untersucht. In der vorliegenden Studie mit 112 ambulanten Asthma-Patient*innen wurden der abdominelle Aortendurchmesser per Ultraschall sowie die arterielle Wandsteifigkeit mittels Strain-Analyse gemessen. Für die Analyse wurden die Patient*innen anhand ihrer Eosinophilenzahl im Blut in zwei Gruppen unterteilt: $\geq 300/\mu\text{L}$ vs. $< 300/\mu\text{L}$. Unser Fokus lag auf dem Aortendurchmesser sowie dem radialen Strain. Patient*innen mit hoher Eosinophilenzahl im Blut ($\geq 300/\mu\text{L}$) zeigten einen signifikant breiteren Aortendurchmesser ($p = 0,018$) und reduzierte Strain-Werte als Zeichen (prä-) atherosklerotischer Veränderungen ($p < 0,001$).

Stärken unserer Arbeit sind die Berücksichtigungen bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen und abdomineller Aortenaneurysmen, die Durchführung geschlechtsadjustierter Analysen sowie die Messung der Eosinophilenzahl im Blut an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten, um die Reproduzierbarkeit der Studie zu erhöhen. Des Weiteren wurden potenzielle Auswirkungen zusätzlicher Therapien, wie beispielsweise die Einnahme oraler Kortikosteroiden oder Biologika berücksichtigt.

Die vorliegende Studie deutet insgesamt auf bedeutsame Effekte der eosinophilen Granulozyten in Hinblick auf die vaskuläre Gesundheit bei Asthma bronchiale in der bereits komplexen pathophysiologischen Kaskade der Entstehung von Atherosklerose und abdomineller Aortenaneurysmen hin. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Studien weiterverfolgt werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, Schotman E, Meng Q, Assoufi B, Kay A B, Durham S R. Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 551–556

Biener L, Budimovska A, Skowasch D, Pizarro C, Frisch BC, Nickenig G, Stumpf MJ, Schaefer CA, Schahab N. Blood Eosinophil Count in Asthma Is Associated with Increased Abdominal Aortic Diameter and Increased Vascular Stiffness. *J Asthma Allergy* 2025; 18: 245-255

Biener L, Frisch BC, Skowasch D, Pizarro C, Budimovska A, Nickenig G, Stumpf MJ, Schahab N, Schaefer C. Blood eosinophil count is associated with early atherosclerotic artery changes in asthma. *BMC Pulm Med* 2024 11; 24: 509

Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *EurJ Echocardiogr* 2010; 11: 630–636

Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, Quirce S, Virchow JC, Holgate S. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700634

Charwat-Resl S, Niessner A, Mueller M, Bartko PE, Giurgea GA, Zehetmayer S, Willfort-Ehringer A, Koppensteiner R, Schlager O. Speckle-tracking-based evaluation of vascular strain at different sites of the arterial tree in healthy adults. *Ultraschall Med* 2016; 37: 503–508

Csoma B, Bikov A, Nagy L, Tóth B, Tábi T, Szűcs G, Komlósi Z I, Müller V, Losonczy G, Lázár Z. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *Respir Res* 2019 16; 20: 156

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG), 2018 (Hrsg.). AWMF Registernummer: 004-014. S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchortenaneurysmas.

https://s9e1ad8260992d6cf.jimcontent.com/download/version/1600946628/module/7785310863/name/004-014l__S3_Bauchortenaneurysma_2018-08.pdf (Zugriff am: 16.01.2024)

Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, von Allmen RS, Vrints CJM. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. the Task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–2926

Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 5753524

Global Initiative for Asthma, 2023 (Hrsg.). Difficult-to-treat & severe Asthma in adolescent and adult patients. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf> (Zugriff am 16.01.2024)

Guo Y, Ma J, Lu W, He J, Zhang R, Yuan J, Chen W. Associations of exhaled carbon monoxide and fractional exhaled nitric oxide with metabolic syndrome: a cohort Study. *SciRep* 2016; 6: 24532

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions. Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121: 266–369

Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 1014–1024

Liu CL, Liu X, Zhang Y, Liu J, Yang C, Luo S, Liu T, Wang Y, Lindholt JS, Diederichsen A, Rasmussen LM, Dahl M, Sukhova GK, Lu G, Upchurch GR, Libby P, Guo J, Zhang J, Shi GP. Eosinophils protect mice from angiotensin-ii perfusion-induced abdominal aortic aneurysm. *Circ Res* 2021; 128: 188–202

Liu CL, Wang Y, Liao M, Wemmelund H, Ren J, Fernandes C, Zhou Y, Sukhova GK, Lindholt JS, Johnsen SP, Zhang JY, Cheng X, Huang X, Daugherty A, Levy BD, Libby P, Shi GP. Allergic lung inflammation aggravates angiotensin ii-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016a; 36: 69–77

Liu CL, Wemmelund H, Wang Y, Liao M, Lindholt JS, Johnsen SP, Vestergaard H, Fernandes C, Sukhova GK, Cheng X, Zhang JY, Yang C, Huang X, Daugherty A, Levy, Libby P, Shi GP. Asthma associates with human abdominal aortic aneurysm and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016b; 36: 570–578

Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43: 635–645

Long A, L Rouet, J S Lindholt, E Allaire. Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: review and critical analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 515-524

Luo F, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Inflammatory response is associated with aortic dissection. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 31–35

M. Otsuki, A. Miyatake, K. Fujita, Hamasaki T, Kasayama S. Reduced carotid atherosclerosis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal* 2010 36: 503-508

Marx C, Novotny J, Salbeck D, Zellner KR, Nicolai L, Pekayvaz K, Kilani B, Stockhausen S, Bürgener N, Kupka D, Stocker TJ, Weckbach LT, Pircher J, Moser M, Joner M, Desmet W, Adriaenssens T, Neumann FJ, Gerschlick AH, Ten Berg JM, Lorenz M, Stark K. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood* 2019; 134: 1859–1872

NVL-Programm, 2024 (Hrsg.). AWMF-Registernummer: nvl-002. S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma
https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002I_S3_Asthma_2024-08.pdf (Zugriff am: 17.10.2024)

Niccoli G, Ferrante G, Cosentino N, Conte M, Belloni F, Marino M, Bacà M, Montone RA, Sabato V, Schiavino D, Patriarca G, Crea F. Eosinophil cationic protein: A new biomarker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010 Aug; 211: 606-611

Parikh RR, Folsom AR, Poudel K, Lutsey PL, Demmer RT, Pankow JS, Chen LY, Tang W. Association of differential leukocyte count with incident abdominal aortic aneurysm over 22.5 years: the ARIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 2342–2351

Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, Kjaersgaard Klein D, Golebski K, Dyhre-Petersen N, van Dijk YE, van Bragt JJMH, Dankelman LLH, Dahlen SE, Brightling CE, Vijverberg SJH,

Maitland-van der Zee AH. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 992–1005

Quinta JB, Montastruc F, Sommet A, Touafchia A, Galinier M, Reber L, Rousseau V, Guilleminault L. Cardiovascular adverse effects of anti-IL-5/IL-5R α therapies: a real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1411–1413

Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 987–994

Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, Schueler R, Pizarro C, Nickenig G, Steinmetz M, Skowasch D, Tuleta I. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2018; 13: e0193397

Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, Eckstein N, Schueler R, Pizarro C, Schahab N, Nickenig G, Schaefer C, Pingel S. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One* 2017; 12: e0186820

Upchurch GR, Schaub TA. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1198–1204

U.S. Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Doubeni CA, Epling Jr JW, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon M, Tseng CW, Wong JB. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005; 142: 198–202

Zhang Y, Liu T, Deng Z, Fang W, Zhang X, Zhang S, Wang M, Luo S, Meng Z, Liu J, Sukhova GK, Li D, McKenzie ANJ, Libby P, Shi GP, Guo J. Group 2 innate lymphoid cells protect mice from abdominal aortic aneurysm formation via IL5 and eosinophils. *AdvSci* 2023; 10: e2206958

Zhang J, Schmidt J, Ryschich E, Mueller-Schilling M, Schumacher H, Allenberg JR. Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury. *Journal of Vascular Surgery* 2003; 38: 360–367

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Biener L, Budimovska A, Skowasch D, Pizarro C, Frisch BC, Nickenig G, Stumpf MJ, Schaefer CA, Schahab N. Blood Eosinophil Count in Asthma Is Associated with Increased Abdominal Aortic Diameter and Increased Vascular Stiffness. J Asthma Allergy 2025; 18: 245-255

<https://doi.org/10.2147/JAA.S483504>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Pneumologie, Angiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Dirk Skowasch und PD. Dr. Christian Alexander Schaefer durchgeführt.

Die Idee für diese Arbeit stammt von Prof. Dr. Dirk Skowasch und PD. Dr. Christian Alexander Schaefer.

Die Publikation, auf die sich diese Arbeit bezieht, wurde in geteilter Erstautor:innenschaft mit Dr. med. Leonie Biener veröffentlicht.

Die Patientenakquirierung sowie die Literaturrecherche erfolgte in Eigenarbeit. Die sonographischen Untersuchungen wurden von mir mit Unterstützung von PD. Dr. Christian Schaefer und in Zusammenarbeit mit Dr. Ben Christoph Frisch, damals ebenfalls Doktorand in der Klinik, durchgeführt. Die Arbeit von Dr. Ben Christoph Frisch und meine eigene Arbeit basieren auf derselben Grundidee, nämlich der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Eosinophilenzahl im Blut und Gefäßveränderungen bei Patient*innen mit Asthma bronchiale, jedoch mit Fokus auf unterschiedliche Gefäßbereiche. Meine Studie konzentriert sich auf die Bauchaorta, insbesondere im Hinblick auf die Entstehung von Bauchaortenaneurysmen und Atherosklerose. Sie umfasst nicht nur frühe, subklinische Veränderungen, sondern berücksichtigt auch spätere, strukturelle Gefäßveränderungen. Die Arbeit von Dr. Frisch hingegen untersucht die atherosklerotischen Veränderungen der Halsgefäße und legt dabei den Schwerpunkt auf frühe, funktionelle Veränderungen, die auf (prä)atherosklerotische Prozesse hinweisen. Somit besteht eine klare thematische Abgrenzung der beiden Arbeiten.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch mich, Dr. Leonie Biener und das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE).

Die Erstellung des Erstmanuskripts erfolgte in Eigenarbeit, die Überarbeitung im weiteren Verlauf erfolgte mit Dr. Leonie Biener, Prof. Dr. Dirk Skowasch, Dr. Christian Alexander Schaefer, Dr. Nadjib Schahab und Dr. Max Jonathan Stumpf. An der Freigabe der endgültigen Version zur Publikation waren ich sowie Prof. Dr. Dirk Skowasch, Dr. Christian

Alexander Schaefer, Dr. Leonie Biener, Dr. Nadjib Schahab, Prof. Dr. Carmen Pizzaro und Prof. Dr. Georg Nickenig beteiligt.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich DeepL um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Dirk Skowasch, meinem Betreuer PD Dr. Christian Alexander Schaefer sowie Dr. Leonie Biener herzlich danken – für die Möglichkeit, diese Dissertation durchzuführen, und für ihre jederzeitige, großartige Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich bei allen anderen Kollegen der angiologischen und pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn und bei allen Patient*innen bedanken, ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie und meinen engsten Freunden, die mir in den vergangenen Jahren stets zur Seite standen und mir kontinuierlich Rückhalt gegeben haben.

5. Publikation (PDF-Version)

Blood Eosinophil Count in Asthma Is Associated With Increased Abdominal Aortic Diameter and Increased Vascular Stiffness

Leonie Biener ^{*}, Andrea Budimovska^{*}, Dirk Skowasch , Carmen Pizarro, Ben Christoph Frisch, Georg Nickenig, Max Jonathan Stumpf , Christian A Schaefer^{*}, Nadjib Schahab^{*}

Department of Internal Medicine II - Cardiology, Pneumology and Angiology, University of Bonn, Bonn, Germany

^{*}These authors contributed equally to this work

Correspondence: Leonie Biener, Department of Internal Medicine II - Cardiology, Pneumology and Angiology, University of Bonn, Venusberg Campus I, Bonn, 53127, Germany, Email Leonie.Biener@ukbonn.de

Background: Asthma is associated with atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm (AAA). However, the underlying pathomechanisms remain elusive. Blood eosinophil count (BEC) is implicated in both eosinophilic asthma and arterial wall inflammation.

Objective: To explore the possible association of BEC in asthma and abdominal aortic artery changes.

Methods: 112 outpatients were prospectively enrolled in this exploratory study. Abdominal aortic diameter was measured using ultrasonography imaging, while vascular speckle tracking was utilized to evaluate vascular strains. Patients were stratified into two groups, with $n=66$ patients with a BEC of ≥ 300 n/ μ L and $n=46$ patients with <300 n/ μ L. Both groups exhibited no significant disparities in cardiovascular risk factors; however, the high BEC group was more frequently male.

Results: The aortic diameter was wider in patients with a BEC ≥ 300 n/ μ L (1.46 ± 0.25 cm vs 1.67 ± 0.63 cm, $p=0.018$). Three patients were diagnosed with an AAA, all had a BEC ≥ 300 n/ μ L. Patients with a BEC ≥ 300 n/ μ L exhibited lower strain values, indicative of higher vascular stiffness, including radial strain ($2.65 \pm 1.38\%$ vs $4.46 \pm 2.59\%$; $p<0.001$). BEC exhibited a positive correlation with abdominal aortic diameter ($R^2=0.131$, $b=0.000$, $p<0.001$), and a negative correlation with radial strain values ($R^2=0.131$, $b=-0.002$, $p=0.001$) in sex-adjusted linear regression.

Conclusion: In patients with asthma, blood eosinophil count (BEC) is correlated with a wider aortic diameter and heightened vascular stiffness in the abdominal aorta. Hence, they may be at an elevated risk of developing an AAA.

Keywords: blood eosinophil count, asthma, abdominal aortic diameter, aneurysm, vascular stiffness

Introduction

Asthma is a respiratory condition characterized by airway inflammation and increased bronchial reactivity, as delineated in the 2023 German national Asthma Guidelines.¹ Asthma is progressively acknowledged as a heterogeneous condition with various phenotypes, yet eosinophilic asthma lacks clearly defined diagnostic thresholds. According to the German guideline, the diagnosis of eosinophilic asthma necessitates at least two instances of detecting a minimum of 300 eosinophil granulocytes/ μ L outside of exacerbations.¹ However, the GINA Main Report 2023 does not delineate a specific threshold but recommends contemplating type 2 inflammation when blood eosinophils are ≥ 150 n/ μ L.²

The aortic aneurysm, characterized by the bulging of the aortic wall, frequently presents asymptotically. Nevertheless, its acute clinical manifestations, including rupture and dissection, carry a serious prognosis, with a mortality rate of 90% outside the hospital and over 40% in-hospital mortality.³ Inflammation has previously been associated with aortic dissection, with immune cells, matrix proteins, cytokines, and chemokines all contributing to the pathomechanism.⁴ Moreover, asthma has been linked to systemic inflammation, increased arterial stiffness and atherosclerosis.^{5–7} Studies have also indicated a potential correlation between the count of differential leukocytes and

abdominal aortic aneurysm, including eosinophils.⁸ The underlying mechanism remains unclear. However, the collective of patients with eosinophilic asthma has not been investigated with regard to vascular pathologies. Therefore, our approach was to analyse the vascular status of asthma patients in terms of the abdominal aortic diameter and arterial stiffness with regard to their eosinophil count.

Materials and Methods

Study Design

This cross-sectional study was conducted at the Outpatient Department of Pneumology and Angiology, University Hospital of Bonn, between June 2022 and February 2023. A total of 112 consecutive patients aged 18 years and older with pre-existing asthma were enrolled. Exclusion criteria encompassed lack of consent or inability to consent to the study, as well as a BEC of ≥ 1500 cells/ μ L to exclude eosinophilia associated with comorbidities such as hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. None of the patients presented with an acute asthma exacerbation during the examination. Patient history, current medication, and eosinophil levels were obtained from patient records. Pulmonary function tests were performed as part of the clinical routine at the day of study inclusion. The study exclusively incorporated color-coded duplex sonography as an additional examination, which is elaborated upon below. All patients provided written informed consent, and authorization was granted by the local ethics committee (Medical Faculty of the University of Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, No 117/22). The study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Vascular Assessments

The vascular examination took place at the day of study inclusion during a routine check-up performed by experienced examiners who were blinded to the results of blood eosinophil count. The examination included B-mode and color-coded duplex sonography of the abdominal aorta (AA), along with the measurement of the diameter of the abdominal aorta using the leading-to-leading edge method, using Philips® iE33® (Hamburg, Germany).⁹ Sonographic assessment of the abdominal aorta (AA) is a cost-effective and precise method for screening and diagnosing aortic aneurysms, demonstrating high sensitivity (94–100%) and specificity (98–100%). An abdominal aortic aneurysm (AAA) was defined as a vessel diameter greater than or equal to 3.0 cm, according to the ESC guidelines on aortic diseases as well as the S3 guideline on AAA of the German Society for Vascular Surgery and Vascular Medicine.^{10,11}

Additionally, a B-mode recording of the vessel cross-sectional area during five cardiac cycles was captured, triggered by electrocardiography (ECG). Subsequently, strain analysis was performed using ImageArena Version 4.6 software from TomTec Systems GmbH in Munich, Germany, following the previously described methodology.^{9,12,13} The strain analysis includes various parameters, such as radial strain (radial expansion of the vessel during one cardiac cycle in %), circumferential strain (change of the vessel wall circumference during one heart cycle in %), radial strain rate and circumferential strain rate (dynamic parameters of the vessel wall motion over time (1/s)), radial displacement (overall movement of the vessel wall in millimeter (mm)) and radial velocity in centimeters per second (cm/s). Figure 1 provides an illustration of a strain analysis. Lower strain values indicate higher vascular rigidity.¹⁴

Our primary outcome measures were defined as the aortic diameter and radial strain.

Blood Parameters

The count of eosinophil granulocytes from EDTA-blood and serum levels of Immunoglobulin E (IgE) were evaluated using the latest patients' medical records. In order to enhance accuracy and reliability we included patients with at least two documented elevated blood eosinophil levels within the last 12 months. The most recent eosinophil count obtained outside of an acute exacerbation and without systemic corticosteroid treatment or biologic therapy such as anti-IL-5(R), anti-IL-4R, or anti-IgE, was recorded.^{15,16}

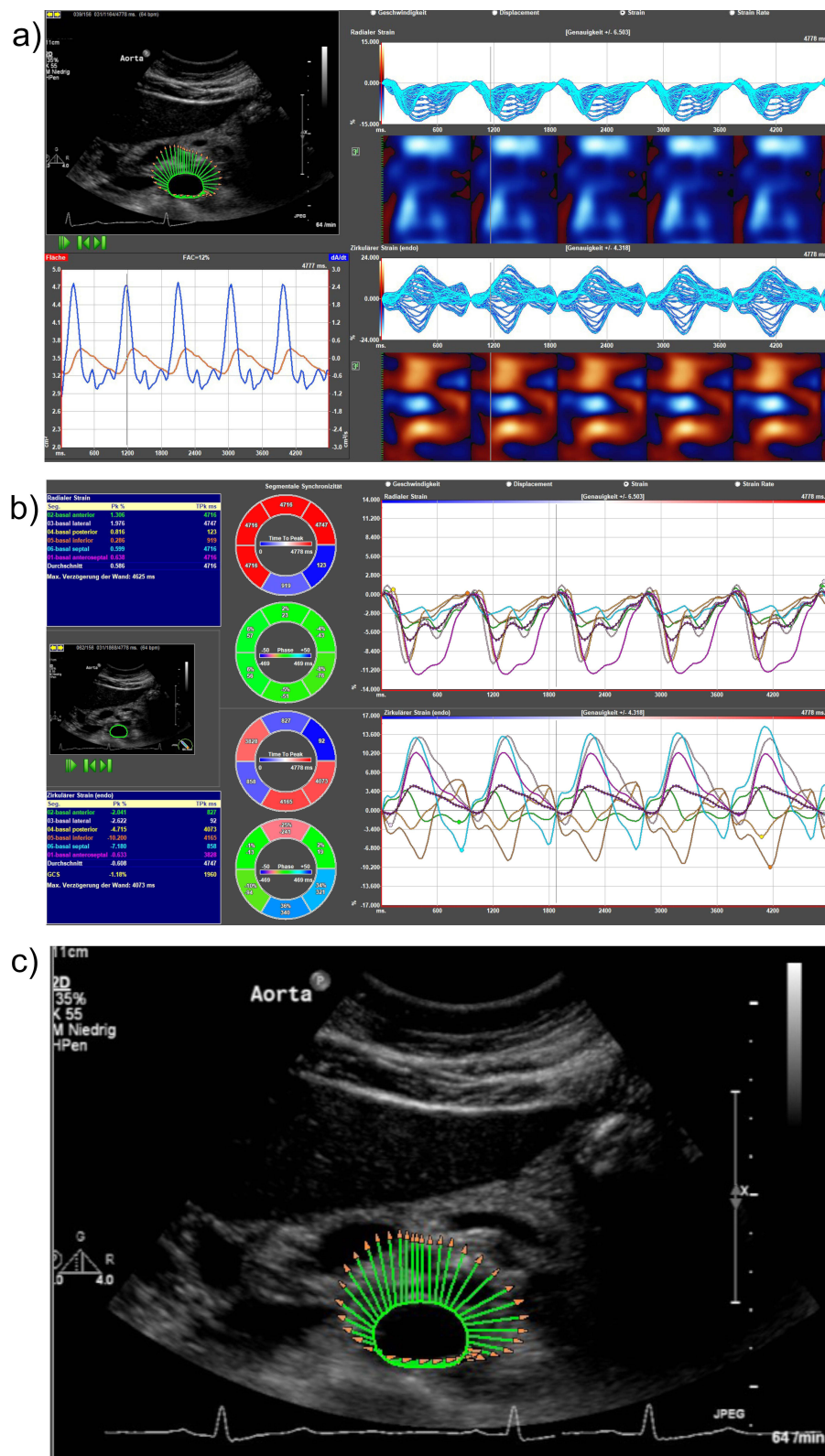


Figure 1 Strain analysis performed using ImageArena Version 4.6, TomTec Systems. (a and b) Graphic display of the radial strain (top) and the circumferential strain (bottom) by the software. (c) The green-shaded region surrounding the abdominal aorta indicates the radial expansion of the aortic wall in %.⁶

Asthma

Results from the Asthma Control Test (ACT) were obtained to evaluate disease control. The questionnaire consists of five questions, yielding a scale ranging from five to 25 points. Higher scores indicate better disease control. The minimum clinically important difference (MCID) is 3 points.¹⁷ Furthermore, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) values were recorded, as it is routinely assessed, serves as a marker of type 2 inflammation according to GINA guidelines, and correlates with disease activity.^{2,18} Elevated NO levels contribute to bronchial hyperreactivity, airway inflammation, and tissue damage, and have also been linked to aneurysm formation in mice models.^{19,20} For both values we used the most recent from patients medical records, outside of an acute exacerbation.

Statistical Analysis

Data collection and analysis were conducted using IBM® SPSS® Statistics, Version 29.0. Figures were created with GraphPad Prism 10.1.1 (GraphPad Software, Inc., Boston, MA, USA). Continuous data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), while categorical data are expressed as n (%). To compare two groups for continuous variables, the unpaired Student's *t*-test was utilized. In cases where the Levene test indicated heterogeneity of variances, the Welch test was applied. For non-parametric variables, the Chi-squared test or Fisher's exact test were employed, as appropriate. Linear regression analysis was conducted to assess the correlation between two metric variables. Linear regression concerning vascular parameters was adjusted by sex category. Results with a p-value (two-sided tests) of less than 0.05 were deemed statistically significant. Not all variables could be fully determined for all patients; missing values are indicated in the tables and figures.

Results

Patients Characteristics

We included 112 patients, of whom 42 (37.5%) were male. Patients were stratified based on their blood eosinophil count. One group consisted of 66 patients with a BEC ≥ 300 n/ μ L, while the other group comprised 46 patients with a BEC < 300 n/ μ L. There were no significant differences observed in age, body mass index (BMI), number of pack years (PY), hypercholesterolemia, arterial hypertension, family history of myocardial infarction or stroke, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), and years since asthma diagnosis between the two groups.

Patients with a BEC ≥ 300 n/ μ L demonstrated poorer asthma control, as assessed by the Asthma Control Test (ACT) score (16.1 ± 5.3 vs 13.4 ± 5.7 , $p=0.014$). Additionally, individuals in the high BEC group were more frequently male (23.1% vs 45.5%, $p=0.037$) and received biologic therapy more often (32.6% vs 69.7%, $p<0.001$). Furthermore, lung function, measured by forced expiratory volume in 1 second (FEV1) % predicted, was significantly lower in patients with ≥ 300 Eos/ μ L ($77.6\% \pm 18.6$ vs 65.0 ± 19.5 , $p<0.001$), and they experienced a higher rate of acute exacerbations in the last year (1.4 ± 2.1 n/year vs 2.7 ± 2.4 n/year, $p=0.014$). Accordingly, the proportion of severe asthma was higher among those with BEC ≥ 300 n/ μ L (24.3% vs 89.4%). All baseline characteristics are presented in [Table 1](#).

Aortic Diameter

As a primary outcome, our data revealed a significantly wider aortic diameter in patients with a BEC ≥ 300 n/ μ L compared to those with < 300 n/ μ L (1.46 ± 0.25 cm vs 1.67 ± 0.63 cm, $p=0.018$), as illustrated in [Figure 2](#). Three patients diagnosed with an abdominal aortic aneurysm proceeded for further clinical examination, notably all three patients had a BEC of ≥ 300 n/ μ L.

Considering that the gender is an independent risk factor for AAA and more male patients with BEC ≥ 300 n/ μ L than BEC < 300 were included, we adjusted the linear regression for sex category. It revealed a weak but significant positive correlation between BEC and the aortic diameter ($R^2 = 0.131$, $b = 0.000$, $p<0.001$), as depicted in [Figure 3](#).

Strain Analysis

Vascular strain analysis demonstrated reduced arterial elasticity in patients with BEC ≥ 300 n/ μ L compared to those with BEC < 300 n/ μ L. The primary outcome, radial strain, was significantly lower in the group with BEC ≥ 300 n/ μ L ($2.65 \pm 1.38\%$ vs $4.46 \pm 2.59\%$; $p<0.001$), suggesting potential (pre-) atherosclerotic artery changes.

Table 1 Baseline Characteristics

Variables	n	BEC <300 n/μL n=46	BEC ≥300 n/μL n=66	p-value
Sex, male	112	12 (26.1)	30 (45.5)	0.037 ^{*a}
Age (years)	112	52.8 ± 16.5	58.2 ± 13.6	0.061 ^b
BMI (kg/m ²)	112	26.2 ± 4.5	27.7 ± 6.5	0.194 ^b
Hypercholesterolemia	112	13 (28.3)	20 (30.3)	0.816 ^a
Diabetes mellitus	112	3 (6.5)	7 (10.6)	0.552 ^c
Arterial Hypertension	112	16 (34.8)	33 (50.0)	0.110 ^a
Smoking: never	110	25 (54.3)	36 (54.5)	0.986 ^a
Smoking: former (PY)	110	6.7 ± 11.6	7.4 ± 15.2	0.800 ^b
Smoking: current (PY)	110	1.7 ± 7.0	1.2 ± 7.7	0.732 ^b
ACT Score	105	16.1 ± 5.3	13.4 ± 5.7	0.014 ^{* b}
Exacerbations/year	111	1.4 ± 2.1	2.7 ± 2.4	0.004 ^{* b}
Years since asthma diagnosis	111	24.3 ± 17.1	23.8 ± 17.7	0.890 ^b
Family history for MI/stroke	112	14 (30.4)	17 (25.8)	0.586 ^a
FeNO (ppb)	84	34.6 ± 44.2	42.5 ± 38.4	0.389 ^b
BEC (n/μL)	112	151.0 ± 67.6	587.4 ± 259.7	<0.001 ^{* d}
IgE (U/mL)	106	444.7 ± 650.7	524.7 ± 1027.5	0.655 ^b
FEV ₁ (% predicted)	112	77.6 ± 18.6	65.0 ± 19.5	0.001 ^{* b}
Biologic therapy	112	15 (32.6)	46 (69.7)	<0.001 ^{* a}
Severity	112			<0.001 ^{* a}
- mild/moderate Asthma		21 (45.7)	7(10.6)	
- severe Asthma		25(54.3)	59(89.4)	

Notes: Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). * = p<0.05 with values indicated in bold express statistically significant results. ^aChi-square-test. ^bUnpaired t-test. ^cFisher's exact test. ^dWelch test.

Abbreviations: ACT, asthma control test; BEC, blood eosinophil count; BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory Volume in 1 second; FeNO, fractional exhaled Nitric Oxide; IgE, Immunoglobulin E; MI, myocardial infarction; PY, pack-years.

Furthermore, patients with high BEC showed lower values of circumferential strain ($2.15 \pm 1.79\%$ vs $3.35 \pm 2.68\%$, $p=0.01$), radial strain rate (0.24 ± 0.10 1/s vs 0.38 ± 0.23 1/s; $p<0.001$) and circumferential strain rate (0.15 ± 0.10 1/s vs 0.23 ± 0.18 1/s; $p=0.009$), as depicted in Figure 4.

No significant difference between the groups was observed regarding radial displacement (0.17 ± 0.21 mm vs 0.23 ± 0.18 mm; $p=0.097$) and radial velocity (0.13 ± 0.14 cm/s vs 0.16 ± 0.13 cm/s; $p=0.208$), as illustrated in Figure 4.

Linear regression analysis adjusted for sex category revealed a weak but significant negative correlation of BEC and the radial strain ($R^2=0.131$, $b = -0.002$, $p = 0.001$) and radial strain rate of the AA ($R^2 = 0.327$, $b = -0.000$, $p = 0.003$), shown in Figure 5.

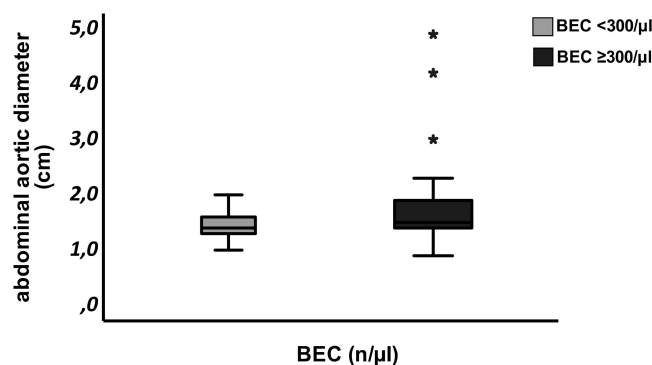


Figure 2 The abdominal aortic diameter was compared between asthma patients with blood eosinophil count (BEC) <300/μL and those with BEC ≥300/μL. Patients with BEC ≥300/μL exhibited a significantly greater aortic diameter compared to those with BEC<300/μL (1.46 ± 0.25 cm vs 1.67 ± 0.63 cm; $p=0.018$). Outliers are denoted by asterisks (*).⁹

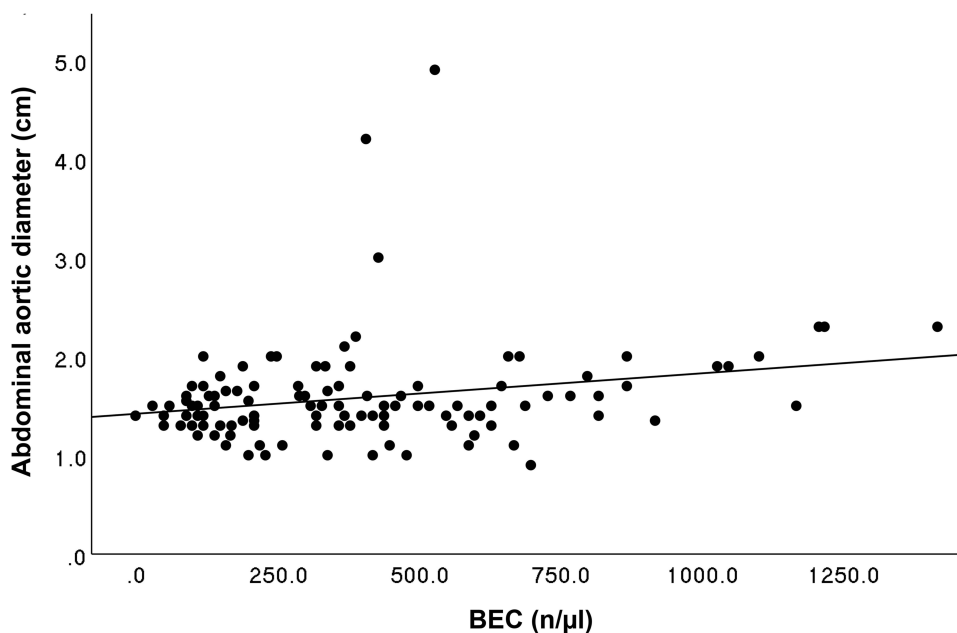


Figure 3 Linear regression analysis of the blood eosinophil count (BEC) and the abdominal aortic diameter, adjusted for sex category. The results demonstrate a small but significant positive correlation between BEC and the aortic diameter ($R^2 = 0.131$, $b = 0.000$, $p < 0.001$).⁹

FeNO and ACT

FeNO and ACT as parameters reflecting disease activity and disease control, did not correlate with a wider aortic diameter ($p=0.419$ for FeNO; $p=0.815$ for ACT) or radial strain ($p=0.095$ for FeNO, $p=0.189$ for ACT) in linear regression analysis.

Discussion

Asthma has been linked to an elevated cardiovascular risk, atherosclerotic artery changes, and the development of aortic aneurysms and ruptures.^{6,21,22} Despite systemic inflammation being considered a common pathophysiological factor, the precise mechanisms remain incompletely understood. Inflammation markers such as Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and others are associated with both increased asthma exacerbations and cardiovascular events.^{23,24} The role of type 2 inflammation in atherosclerosis is garnering attention.²⁵ Consequently, eosinophil granulocytes, as effectors of the type 2 inflammation cascade, have become the focus in several cardiovascular studies.

Our study revealed a significantly wider aortic diameter in asthmatic patients with a $BEC \geq 300$ n/ μ L, and all three patients with newly diagnosed AAA had a high BEC. This finding is consistent with previous research. A Danish register study reported an elevated risk of AAA in patients with asthma, although eosinophil quantity was not specified.²² Similarly, a large cohort study conducted in the United States, involving over 11.000 patients, demonstrated an association between increased eosinophils and AAA. Patients with AAA exhibited significantly higher eosinophil levels.⁸ It is noteworthy that this study did not specifically target patients with asthma.

However, it is not only an epidemiological association between eosinophils and aortic aneurysms that has been demonstrated. In our study, we were able to illustrate a modest yet statistically significant correlation between blood eosinophil count and aortic diameter. While Type 2 dominant inflammation has not been identified in early atherosclerotic lesions, it has been recognized in aortic aneurysms.²⁶ These findings are not necessarily conflicting. On one hand, there is discussion regarding the potential involvement of eosinophils in thrombotic processes, which are more prevalent in later stages such as aneurysms.²² On the other hand, according to Marx et al, eosinophils may contribute to atherosclerosis development without infiltrating the vascular wall and therefore may not be present in the earlier atherosclerotic lesions themselves.²⁷

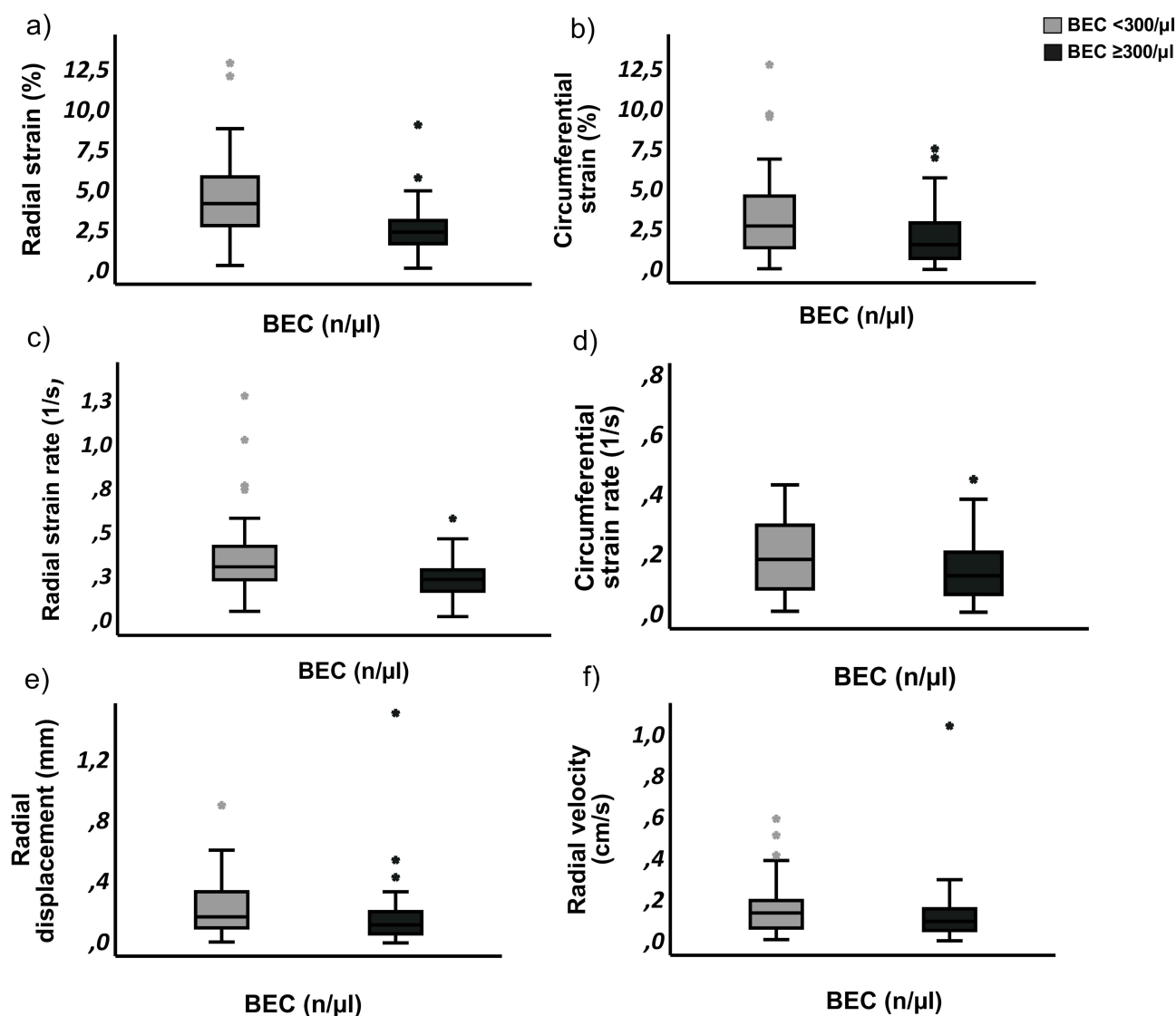


Figure 4 Analysis of the mean strain parameters between two patient groups stratified by blood eosinophil counts (BEC) <300 n/μL and BEC≥300 n/μL. Patients with BEC ≥300 n/μL group showed significantly reduced strain values in multiple measures: (a) radial strain ($p < 0.001$), (b) circumferential strain ($p = 0.01$), (c) radial strain rate ($p < 0.001$), and (d) circumferential strain rate ($p = 0.009$). No statistically significant differences were observed for radial velocity (e) or radial displacement (f). Outliers are denoted by asterisks (*).¹⁰

Aortic aneurysms commonly present after the age of 65,²⁸ demonstrating the importance of exploring earlier atherosclerotic lesions in our research inquiry. Our examination of vascular strains as indicators of early atherosclerotic changes unveiled heightened vascular stiffness of the abdominal aorta in asthma patients with elevated eosinophil levels. The influence of eosinophils on vascular stiffness in linear regression was modest, as anticipated, considering that atherosclerosis involves multiple contributing factors. Given the complex nature of atherosclerosis, minor alterations in blood eosinophil count are unlikely to exert a significant direct impact on aortic diameter or vascular stiffness.

- Previous studies have consistently shown a correlation between allergic asthma and atherosclerotic vascular changes, including reduced strain values.^{6,7} An earlier discovery from our research team, suggesting that asthma severity correlates with more significant vascular changes, lends support to the hypothesis that systemic inflammation plays a pivotal role. The asthma patients included in our study exhibited elevated IgE levels, which are also indicative of type 2 inflammation.⁶ It is essential to mention that in our study, the patient group with high eosinophils demonstrated a greater number of exacerbations, severe asthma, and a higher utilization of biologic

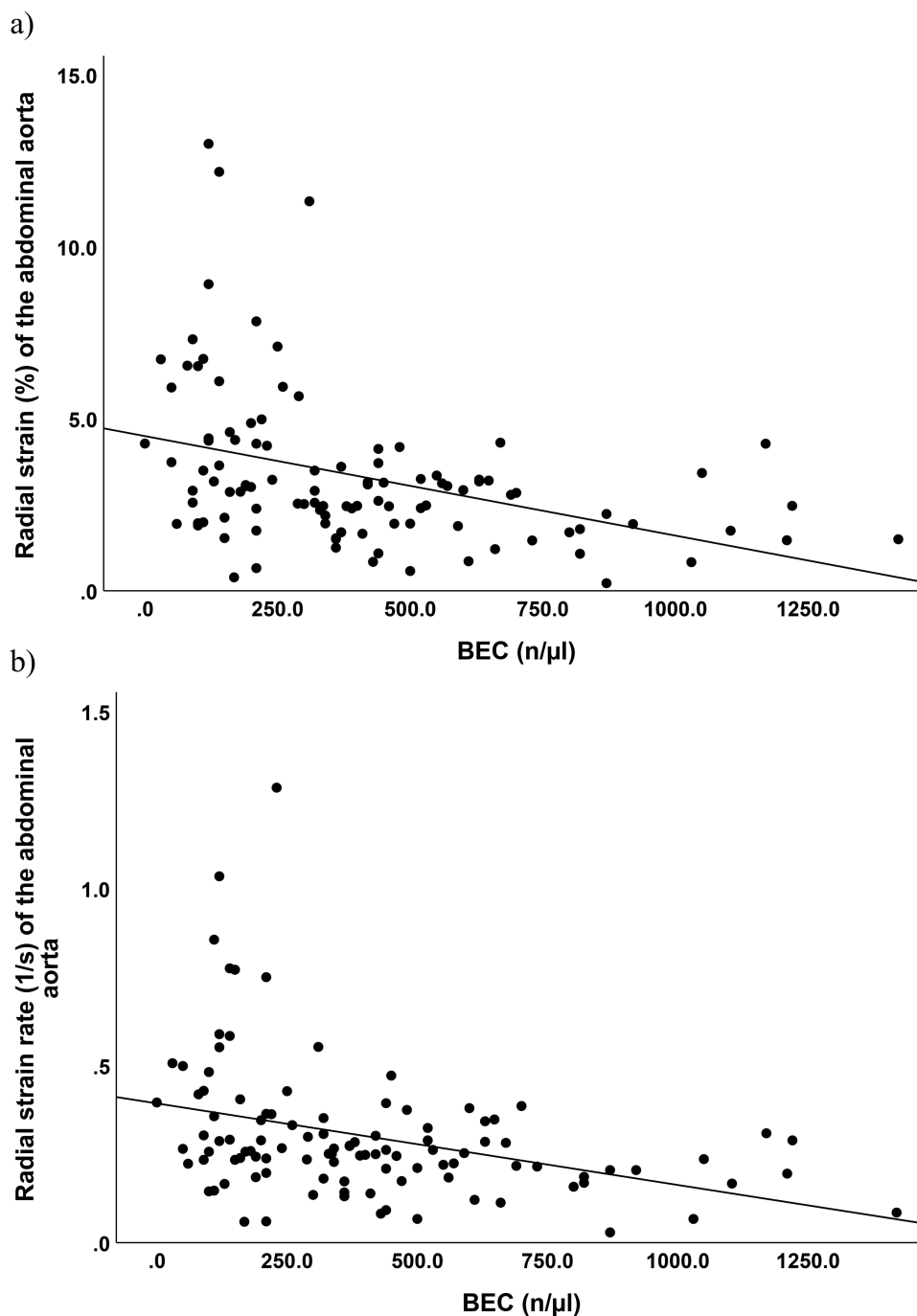


Figure 5 Linear regression analysis of blood eosinophil count (BEC) and abdominal aortic strain (rate), adjusted for sex category. The analysis reveals a small but significant negative correlation between BEC and (a) the radial strain ($R^2 = 0.131$, $b = -0.002$, $p = 0.001$), and (b) the strain rate ($R^2 = 0.327$, $b = -0.000$, $p = 0.003$) (b).¹⁰

therapy. This aligns with the typical clinical presentation of eosinophilic asthma, which is inherently associated with a more severe disease course.²⁹ In our patient population, disease activity or severity at time of inclusion, as measured by FeNO and ACT, did not exhibit an association with the artery changes. Nevertheless, patients with higher BEC did have more pronounced disease, and a higher burden of asthmatic eosinophil inflammation over time. Our study suggests BEC as connection between asthma and artery changes, but other inflammation markers may have had a synergistic effect. Furthermore, an effect of asthma therapy cannot be ruled out either, whereby oral corticosteroids were associated with accelerated atherosclerosis, while a protective effect was presumably suggested

by anti-inflammation under ICS.³⁰ So far there is no sufficient evidence for a proatherosclerotic effect of IL5-targeted therapy.³¹

Although these findings are encouraging, mouse models have not yet convincingly demonstrated the influence of eosinophils on aortic aneurysm formation. Liu et al demonstrated that allergic lung inflammation exacerbates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice, whereas anti-IgE-targeted therapy suppresses AAA formation.³² Conversely, other models have suggested a protective role of eosinophils and type 2 innate cells in AAA development.^{33,34} One study reported that mice deficient in eosinophils exhibited fewer atherosclerotic lesions, while another study found that the absence of eosinophils had no impact on atherosclerosis development.^{27,35}

The findings suggest that the relationship between eosinophils and atherosclerosis, as well as the formation of abdominal aortic aneurysms, is intricate and not yet fully elucidated. Interestingly, Parikh et al have also reported an increased hazard ratio for the presence of AAA with low eosinophil counts.⁸ This implies that different pathomechanisms may contribute to AAA genesis at both low and high eosinophil counts, potentially in different stages from early atherosclerosis to AAA and rupture. However, further research is needed to gain a more comprehensive understanding of these relationships, particularly in asthma patients.

In summary, our study revealed an association between eosinophil count and heightened abdominal arterial stiffness and larger abdominal aortic width in patients with asthma. Therefore, these patients may be at an elevated risk of developing an abdominal aortic aneurysm. Further research is needed for confirmation of our hypothesis.

Limitations

Due to the exploratory nature of the study, only hypotheses can be generated, and no causal relationships can be established. There is a selection bias as the study was conducted at a single center in a university hospital, implying that a potentially sicker patient population was examined; however, this also applies to the control group. Additionally, while there are official diagnostic criteria for eosinophilic asthma, the eosinophil count can vary significantly. A single measurement may not always accurately reflect the phenotype. Therefore, we have assessed two eosinophil counts and recorded the most recent one, unaffected by oral steroid therapy and obtained outside of exacerbations to present the most precise depiction possible.

Given that the development of an aortic aneurysm is a process spanning several years and the risk of AAA increases with age, while asthma patients are often younger, the age of our cohort is relatively young. Consequently, we also examined pre-atherosclerotic changes. Furthermore, there exists an alternative definition of an aneurysm, denoting an expansion greater than 150% of the expected diameter based on gender, age, and body size.³⁶ It is conceivable that with an alternative AAA definition, different results might have been obtained; however, we do not anticipate significant differences in the outcomes.

Acknowledgments

We want to thank all patients and the whole medical staff in the Pneumological and Angiological Department of the University Hospital Bonn for their support and contribution in this study. Furthermore we thank the Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology (IMBIE) of the University of Bonn for their statistical advice.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work. Christian Alexander Schaefer and Nadjib Schahab share senior authorship. Leonie Biener and Andrea Budimovska share first authorship.

Funding

The Authors Received No Specific Funding for This Work.

Disclosure

AB reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

LB reports personal fees/speaker fees from Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi, all outside the submitted work.

BCF reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

NS reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

GN reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

CP reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

DS reports fees for lectures or consultations from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Janssen, MSD, Sanofi, all outside the submitted work.

MJS reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

CS reports no conflicts of interest regarding the submitted work.

References

1. Lommatzsch M, Crieé CP, De Jong CCM, et al. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie*. 2023;77(08):461–543.
2. Global initiative for asthma (GINA) [Internet]. 2023. Available from: www.ginasthma.com. Accessed January 16, 2024.
3. Upchurch GR, Schaub TA. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician*. 2006;73(7):1198–1204.
4. Luo F, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Inflammatory response is associated with aortic dissection. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):31–35. doi:10.1016/j.arr.2008.08.001
5. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012;142(1):86–93. doi:10.1378/chest.11-1838
6. Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, et al. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186820. doi:10.1371/journal.pone.0186820
7. Sun WX, Jin D, Li Y, Wang RT. Increased arterial stiffness in stable and severe asthma. *Respir Med*. 2014;108(1):57–62. doi:10.1016/j.rmed.2013.10.021
8. Parikh RR, Folsom AR, Poudel K, et al. Association of differential leukocyte count with incident abdominal aortic aneurysm over 22.5 years: the ARIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(8):2342–2351. doi:10.1161/ATVBAHA.121.315903
9. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):630–636. doi:10.1093/ejehocardi/jeq033
10. Debus ES. S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchaortenaneurysmas". AMWF-No. 004-14 [Internet]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/004-0141_S3_Bauchortenaneurysma_2018-08.pdf. Accessed January 16, 2024.
11. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. the Task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
12. Charwat-Resl S, Niessner A, Mueller M, et al. Speckle-tracking-based evaluation of vascular strain at different sites of the arterial tree in healthy adults. *Ultraschall Med*. 2016;37(5):503–508. doi:10.1055/s-0035-1553299
13. Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, et al. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193397. doi:10.1371/journal.pone.0193397
14. Iino H, Okano T, Daimon M, et al. Usefulness of carotid arterial strain values for evaluating the arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):476–487. doi:10.5551/jat.45591
15. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, et al. Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):551–556. doi:10.1164/ajrcm.153.2.8564096
16. Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(8):992–1005. doi:10.1111/cea.13885
17. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):719–723.e1. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.053
18. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(5):635–645. doi:10.1055/s-0042-1743290
19. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5753524. doi:10.1155/2022/5753524
20. DeRoo E, Stranz A, Yang H, Hsieh M, Se C, Zhou T. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Biomolecules*. 2022;12(4):509. doi:10.3390/biom12040509
21. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):1014–1024. doi:10.1093/aje/kws181
22. Liu CL, Wemmelund H, Wang Y, et al. Asthma associates with human abdominal aortic aneurysm and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(3):570–578. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306497
23. Tattersall MC, Dasiewicz AS, McClelland RL, et al. Persistent asthma is associated with carotid plaque in Mesa. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(23):e026644. doi:10.1161/JAHA.122.026644

24. Wu TL, Chang PY, Tsao KC, Sun CF, Wu LL, Wu JT. A panel of multiple markers associated with chronic systemic inflammation and the risk of atherogenesis is detectable in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal.* **2007**;21(6):367–371. doi:10.1002/jcla.20197
25. Fernández-Gallego N, Castillo-González R, Méndez-Barbero N, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. *Allergy.* **2022**;77(11):3249–3266. doi:10.1111/all.15426
26. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2006**;26(5):987–994. doi:10.1161/01.ATV.0000214999.12921.4f
27. Marx C, Novotny J, Salbeck D, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood.* **2019**;134(21):1859–1872. doi:10.1182/blood.2019000518
28. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* **2005**;142(3):198–202. doi:10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00011
29. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* **2017**;49(5):1700634. doi:10.1183/13993003.00634-2017
30. Otsuki M, Miyatake A, Fujita K, Hamasaki T, Kasayama S. Reduced carotid atherosclerosis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* **2010**;36(3):503–508. doi:10.1183/09031936.00090009
31. Quinta JB, Montastruc F, Sommet A, et al. Cardiovascular adverse effects of anti-IL-5/IL-5Ra therapies: a real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2021**;9(3):1411–1413. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.031
32. Liu CL, Wang Y, Liao M, et al. Allergic lung inflammation aggravates angiotensin ii-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2016**;36(1):69–77. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305911
33. Liu CL, Liu X, Zhang Y, et al. Eosinophils protect mice from angiotensin-ii perfusion-induced abdominal aortic aneurysm. *Circ Res.* **2021**;128(2):188–202. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318182
34. Zhang Y, Liu T, Deng Z, et al. Group 2 innate lymphoid cells protect mice from abdominal aortic aneurysm formation via IL5 and eosinophils. *Adv Sci.* **2023**;10(7):e2206958. doi:10.1002/advs.202206958
35. Hofheinz K, Seibert F, Ackermann JA, et al. Formation of atherosclerotic lesions is independent of eosinophils in male mice. *Atherosclerosis.* **2020**;311:67–72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.030
36. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions. Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* **2010**;121(13):e266–369.

Journal of Asthma and Allergy

Publish your work in this journal

The Journal of Asthma and Allergy is an international, peer-reviewed open-access journal publishing original research, reports, editorials and commentaries on the following topics: Asthma; Pulmonary physiology; Asthma related clinical health; Clinical immunology and the immunological basis of disease; Pharmacological interventions and new therapies. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-asthma-and-allergy-journal>

Dovepress
Taylor & Francis Group