



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TECNICHE E MATERIALI PER IL TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI: DALLE ORIGINI ALLE RECENTI INNOVAZIONI

Relatore: Prof. Gianfranco Santovito

Laureanda: Elisa Baldoiu

ANNO ACCADEMICO 2019 – 2020

Data di laurea 23 novembre 2020

Ai miei genitori

SOMMARIO

ABSTRACT	1
1 INTRODUZIONE	2
1.1 Storia ed epidemiologia.....	2
1.2 Anatomia dei vasi sanguigni e fisiopatologia degli aneurismi	2
1.2.1 Struttura dei vasi sanguigni.....	3
1.3 Classificazione degli aneurismi	5
1.3.1 Veri e falsi aneurismi	5
1.3.2 Morfologia, localizzazione e dimensioni.....	5
1.4 Sintomatologia e diagnosi	7
1.4.1 Aneurismi cerebrali.....	7
1.4.2 Aneurismi addominali	7
2 ASPETTI MECCANICI E FLUIDODINAMICI.....	8
2.1 Aspetti meccanici.....	8
2.1.1 Deformazione elastica: la legge di Hooke	8
2.1.2 Proprietà elastiche dei tessuti biologici	9
2.2 Aspetti fluidodinamici	13
2.2.1 Flusso sanguigno e pressione sanguigna	13
2.2.2 La legge di Poiseuille	13
2.2.3 Regime di flusso in corrispondenza di variazioni della geometria vascolare	14
3 BIOMATERIALI	19
3.1 Classificazione dei biomateriali.....	19
3.2 Biomateriali per la chirurgia vascolare	20
3.2.1 Materiali metallici	20
3.2.2 Materiali polimerici	24
4 TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI.....	26
4.1 Aneurismi intracranici.....	26
4.1.1 La tecnica del <i>clipping</i>	26
4.1.2 <i>Coiling</i> endovascolare	28
4.1.3 <i>Coiling</i> endovascolare assistito da <i>stent (SAC)</i>	31
4.1.4 Diversori di flusso (<i>flow diverter</i>).....	33
4.2 Aneurismi aortici.....	34
4.2.1 Approccio chirurgico a cielo aperto	35

4.2.2	Approccio endovascolare.....	37
5	TECNOLOGIE INNOVATIVE PER LE PROTESI ENDOVASCOLARI.....	45
5.1	Modellazione matematica e computazionale	45
5.2	Nanosensori per il monitoraggio wireless degli aneurismi intracranici	47
5.3	Stampa 3D di modelli vascolari e <i>stent patient-specific</i>	48
	CONCLUSIONI	49
	BIBLIOGRAFIA	50

ABSTRACT

Questa tesi presenta una breve panoramica sul trattamento degli aneurismi cerebrali e aortici. Si tratta di una patologia molto grave e particolarmente insidiosa per la modalità con cui essa si manifesta e che, se non diagnosticata, monitorata e trattata tempestivamente risulta spesso fatale.

Nella prima parte, dopo una breve introduzione sulla storia e l'epidemiologia, si presentano gli aspetti anatomici del sistema vascolare e delle patologie aneurismatiche, descrivendone la morfologia e la sintomatologia.

La seconda parte esamina gli aspetti meccanici e fluidodinamici della genesi degli aneurismi, con particolare riferimento alle leggi dell'idraulica per motivare la pericolosità della patologia. Nella terza parte si prendono in esame i biomateriali di maggiore interesse per la chirurgia vascolare, in particolare le leghe a memoria di forma e i polimeri che hanno specifica rilevanza nella produzione delle endoprotesi.

La quarta parte analizza le tecniche chirurgiche a cielo aperto e i trattamenti endovascolari in relazione alle principali casistiche della patologia, ovvero gli aneurismi intracranici e aortici.

Nella quinta parte si presentano alcune recenti innovazioni nel campo dei materiali e delle tecnologie a supporto della chirurgia endovascolare.

1 INTRODUZIONE

1.1 Storia ed epidemiologia

La prima definizione del termine aneurisma risale al medico Galeno di Pergamo, il quale associò questa patologia a una dilatazione spontanea di un'arteria (il vero aneurisma) o a una rottura di un vaso con conseguente fuoriuscita di sangue e coagulazione dello stesso entro il tessuto circostante (identificato oggi come falso aneurisma), da trattare mediante salasso, riducendo così il flusso sanguigno nei vasi.

Gli antichi consideravano gli aneurismi esclusivamente come una rottura del rivestimento arterioso in seguito ad un evento traumatico; fu il chirurgo Antillo a distinguerli da quelli veri. Nel 1542 Jean Fernel affermò che queste dilatazioni si osservano "*nel torace, o intorno alla milza e al mesentere, dove è spesso osservabile un pulsare violento*"; l'anno successivo Vesalio descrisse il primo aneurisma aortico addominale. A metà del XVI secolo si riteneva che una causa degli aneurismi fosse la sifilide, ma molti medici li attribuirono ad altre cause, tra cui "*l'impetuosità del sangue*". Fu anche individuata "*l'erosività del sangue*" quale fattore endogeno, oltre a cause traumatiche. Nel 1728, nel libro "*De motu cordis et aneurysmatibus*" Giovanni Maria Lancisi evidenziò che l'arteria doveva essere fortemente danneggiata prima di dilatarsi a causa del flusso impetuoso del sangue; egli intuì anche la possibilità di un difetto congenito che provocava debolezza strutturale delle arterie. I chirurghi inglesi William e John Hunter eseguirono numerose legature di aneurismi periferici, mentre nel 1817 Astley Cooper fu il primo a legare l'aorta addominale per la rottura di un aneurisma iliaco [1]. Un importante progresso avvenne nel 1888, con l'ideazione da parte di Rudolph Matas dell'endoaneurismorrafia, ovvero l'obliterazione chirurgica di una sacca aneurismatica, mediante sutura delle sue pareti [2].

A partire dal XX secolo, nuove scoperte nel campo della chirurgia e dell'imaging biomedico portarono un sostanziale progresso. Nel 1951 Cooley effettuò il primo intervento di rimozione di un aneurisma dell'arco aortico, fino ad arrivare al 1990, quando Juan Carlos Parodi impiantò la prima endoprotesi per il trattamento di un aneurisma dell'aorta addominale [3].

Per quanto riguarda la diffusione di tali patologie, l'aneurisma dell'aorta addominale colpisce in Europa oltre 700.000 persone; in Italia si stimano 84.000 pazienti nella popolazione generale con circa 27.000 nuove diagnosi l'anno [4].

L'aneurisma cerebrale mostra un'incidenza di circa il 4% della popolazione [5].

1.2 Anatomia dei vasi sanguigni e fisiopatologia degli aneurismi

L'apparato circolatorio sanguifero è un sistema idraulico chiuso che contiene e trasporta circa 4-5 litri di sangue.

Il cuore funge da pompa di propulsione e vi sono due tipologie di circolazione, che rendono il

sistema circolatorio sanguifero doppio e completo:

- circolazione sistemica o grande circolazione: essa si origina dal ventricolo sinistro del cuore e ha lo scopo di trasportare ai distretti corporei ossigeno e metaboliti, al fine di nutrire le cellule dell'intero organismo, e di rimuovere scarti quali anidride carbonica e cataboliti
- circolazione polmonare o piccola circolazione: essa si origina dal ventricolo destro del cuore e ha lo scopo di portare sangue deossigenato ai polmoni e riportare sangue ossigenato all'atrio sinistro del cuore

Il sangue scorre attraverso una complessa rete di vasi, classificabili in base alla loro funzione, indipendentemente dalla tipologia di sangue (ossigenato o deossigenato):

- efferenti (arterie): trasportano il sangue dal cuore verso gli altri distretti corporei
- afferenti (vene): conducono il sangue verso il cuore
- microcircolo: si interpone tra arterie e vene e comprende le arteriole, i capillari, che provvedono allo scambio di soluti e sospesi con i tessuti, e le venule.

1.2.1 Struttura dei vasi sanguigni

Le pareti dei vasi sanguigni, fatta eccezione per i capillari e le venule, sono caratterizzate, a partire dal lume, da tre strati concentrici (Figura 1.1):

- tonaca intima: è lo strato più interno ed è costituita principalmente da endotelio, il quale ricopre tutto l'albero vascolare e il cuore
- tonaca media: non presente nei capillari, è lo strato intermedio ed è costituito da tessuto muscolare, fibre elastiche e collagene
- tonaca avventizia: riveste i vasi ed è costituita da tessuto connettivo, nervi e capillari dei vasi (*vasa vasorum*); ha lo scopo di mettere in relazione i vasi con il tessuto che li circonda

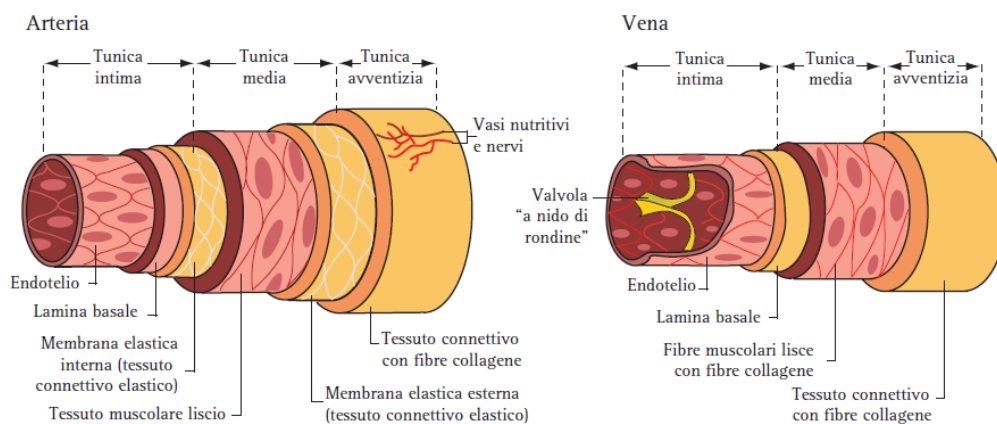


Figura 1.1. Principali caratteristiche strutturali dei vasi sanguigni di maggiore calibro

La circolazione sistemica è divisa in distretti vascolari caratterizzati da differenti calibri e conformazioni dei vasi (Figura 1.2).

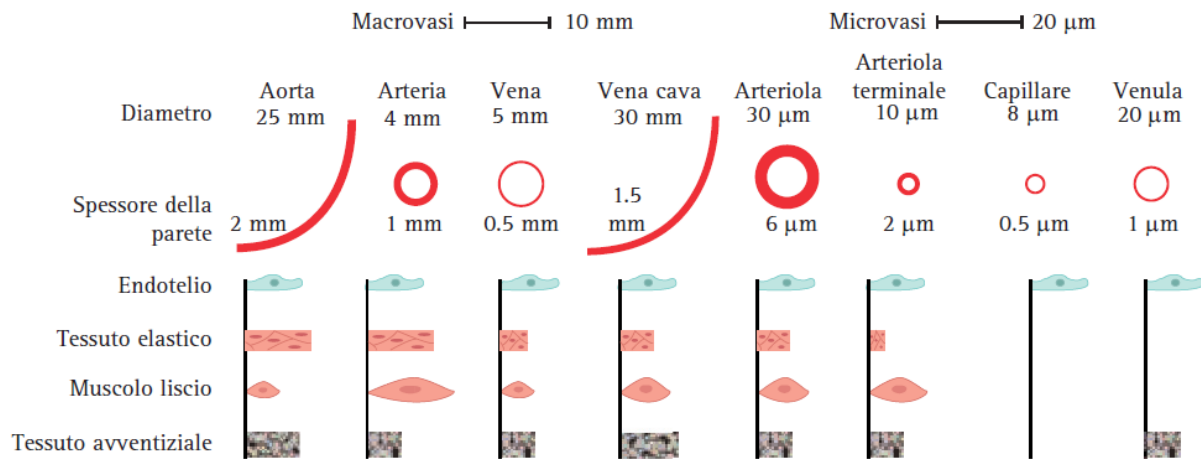


Figura 1.2. Distretti vascolari del circolo sistemico: diametro interno, spessore della parete e quantità dei relativi costituenti

1.2.1.1 Struttura delle arterie

Le arterie si differenziano in base al calibro.

Le arterie di grosso calibro o elastiche (come l'aorta e le arterie polmonari) hanno un diametro dai 7 ai 30 mm, trasportano il sangue alle arterie di medio calibro e sono collocate in prossimità del cuore. Sono caratterizzate da una lamina elastica interna, molto spessa, tra la tonaca intima e la media; quest'ultima contiene fibre di collagene e lamelle elastiche. Tale struttura consente a queste arterie di resistere allo stress meccanico che deriva dalla pressione sistolica di 120 mmHg, in quanto vengono stirate e in seguito ritornano alle loro dimensioni di partenza grazie all'elasticità, mantenendo così il flusso ematico.

Le arterie di medio calibro o muscolari hanno un diametro dai 2,5 ai 7 mm e il tessuto muscolare liscio, che costituisce il 75% in massa della loro tonaca media, consente il mantenimento della pressione sanguigna anche in periferia.

Le arterie di piccolo calibro hanno un diametro inferiore ai 2,5 mm e, se minore di 0,2 mm, sono dette arteriole (queste ultime appartengono al microcircolo). La loro tonaca media è caratterizzata da fibrocellule muscolari lisce con un elevato volume citoplasmatico, posizionate in maniera concentrica intorno al lume a formare più giri attorno alla stessa cellula; tale struttura consente di regolare l'afflusso di sangue al microcircolo grazie alla loro azione come sfinteri precapillari e alla loro contrattilità. In seguito a una vasocostrizione si ha un minor afflusso di sangue al microcircolo e quindi un aumento della pressione sanguigna, dovuta a un maggior volume ematico a monte, viceversa per la vasodilatazione.

1.2.1.2 Struttura dei capillari

I capillari hanno un diametro che va dai 4 agli 8 μm e sono i vasi più vicini al tessuto irrorato, in quanto la loro parete è molto sottile e solitamente formata da un'unica cellula endoteliale sopra alla membrana basale. Il loro lume ha un diametro di dimensione analoga ai globuli rossi (6-7 μm) e consente il passaggio delle cellule del sangue, che devono deformarsi al fine di attraversarli.

1.2.1.3 Struttura delle vene

Le vene sono caratterizzate da una netta diminuzione della pressione sanguigna al loro interno (inferiore ai 5 mmHg) e presentano anch'esse calibri diversi.

Le venule hanno diametro compreso tra 10-30 μm e 1 mm e derivano dalla convergenza di due o più capillari.

Le vene, caratterizzate da un calibro maggiore di 1 mm, presentano pareti con spessori diversi, a seconda del distretto corporeo, ed elevata capacità: grazie alla distensibilità delle loro pareti sono infatti in grado di ospitare un grande volume ematico senza subire importanti variazioni di pressione nel lume. Le vene non hanno una distinta lamina elastica interna e sono dotate di pareti con una minor quantità di cellule muscolari lisce rispetto alle arterie di calibro analogo, in quanto vi è una prevalenza di fibre di collagene ed elastiche, e il flusso ematico verso il cuore è infatti garantito anche dalla pressione ricevuta dalla contrazione dei muscoli circostanti. Sono anche presenti, nelle vene delle gambe, valvole che ostacolano il reflusso del sangue per gravità [6].

1.3 Classificazione degli aneurismi

1.3.1 Veri e falsi aneurismi

I veri aneurismi sono dilatazioni progressive di tutti gli strati che compongono la parete di un tratto di vaso sanguigno: tonaca intima, tonaca media e tonaca avventizia. Considerando l'arteria sana, che non subisce quindi alcuna modificazione nella sua geometria vascolare, in un vero aneurisma la dilatazione focale comporta un incremento del diametro di quel tratto di almeno 1,5 volte [7].

I falsi aneurismi, detti anche pseudoaneurismi, sono caratterizzati dalla presenza di una capsula di tessuto fibroso che circonda e confina al solo tessuto circostante una perdita ematica vasale: aneurismi di questo tipo sono frequenti nell'arteria femorale comune, in quanto è spesso usata come sito di accesso in interventi chirurgici e in diagnostica medica [8].

1.3.2 Morfologia, localizzazione e dimensioni

Gli aneurismi possono essere distinti, a seconda della loro forma e dimensioni, in sacculari o

fusiformi (Figura 1.3); la loro forma non è specifica per la patologia.

Gli aneurismi saccolari hanno forma sferica, sono spesso occupati, parzialmente o totalmente, da un trombo e coinvolgono solo una porzione della parete del vaso; nel caso più comune, quello dell'aorta, presentano un diametro tra 5 e 20 cm.

Gli aneurismi fusiformi interessano l'intera parete vascolare e sono variabili in lunghezza e diametro, che può arrivare negli aneurismi aortici fino a 20 cm; spesso interessano lunghi tratti dell'intera aorta (toracica e addominale), più raramente le arterie iliache.

Un caso particolare è la dissezione dell'aorta, spesso causata da ipertensione che provoca un deterioramento della parete arteriosa, con conseguente penetrazione del sangue tra l'intima e la media e formazione di un falso lume che predispone alla successiva rottura. Il paziente avverte un dolore improvviso e lacerante al torace o al dorso. La dissezione può coinvolgere i tratti ascendente, discendente o addominale, oppure l'intera aorta; il rischio di morte dipende dall'entità della dissezione ed è più alto nelle dissezioni dell'aorta ascendente.

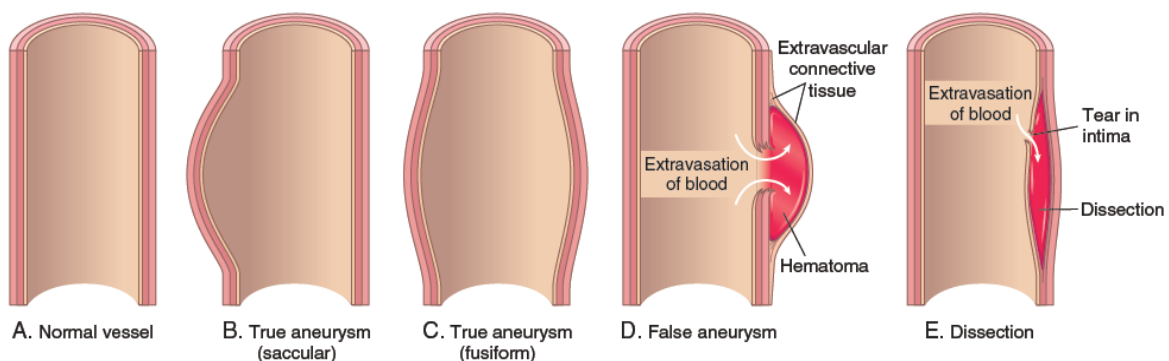


Figura 1.3. Aneurismi: (A) Vaso sanguigno normale. (B) Vero aneurisma, saccolare: la parete si rigonfia verso l'esterno. (C) Vero aneurisma, fusiforme: presenta una dilatazione circonferenziale uniforme del vaso. (D) Falso aneurisma: la parete presenta una rottura con conseguente raccolta di sangue (ematoma), confinata dal tessuto connettivo extravascolare. (E) Dissezione: il sangue penetra nella parete e separa l'intima dalla media

Riguardo la localizzazione, gli aneurismi possono essere arteriosi o venosi (meno frequenti), ed essere localizzati a livello coronarico, aortico, cerebrale, delle arterie poplitee e renali.

Per quanto riguarda le dimensioni, generalmente si parla di aneurisma quando si riscontra una porzione dell'aorta con un diametro maggiore di 3 cm (il diametro normale è di circa 2 cm), o maggiore del 50% rispetto al diametro riscontrabile in un individuo sano dello stesso sesso ed età; al di sotto dei 3 cm si parla di ectasia. L'aneurisma è considerato grande quando supera i 5,5 cm. Nel caso degli aneurismi intracranici, in genere saccolari, le dimensioni sono dell'ordine di alcuni millimetri [8].

1.4 Sintomatologia e diagnosi

Gli aneurismi sono particolarmente pericolosi proprio perché spesso sono asintomatici e vengono scoperti casualmente in occasione di altre indagini diagnostiche. A volte essi possono essere riconosciuti tramite osservazione e palpazione, ma ciò può risultare difficile in pazienti obesi. In caso di sospetto diagnostico è necessario ricorrere a imaging (ecografia, TAC con o senza mezzo di contrasto, risonanza magnetica, angiografia).

I principali fattori predisponenti l'insorgere degli aneurismi includono il fumo, l'ipertensione, una dieta inadeguata, la sedentarietà, l'obesità [9].

1.4.1 Aneurismi cerebrali

I sintomi possono verificarsi quando l'aneurisma comprime una struttura nel cervello; la loro entità dipende dal fatto che l'aneurisma sia rotto o integro, ma in questo caso potrebbe essere del tutto asintomatico.

Per un aneurisma non rotto, i sintomi possono essere affaticamento, perdita di percezione, perdita di equilibrio, afasia, visione doppia.

Per un aneurisma rotto, possono presentarsi i sintomi di un'emorragia subaracnoidea: forte mal di testa, perdita della vista, visione doppia, dolore o rigidità al collo, dolore oculare o retro-oculare [10].

1.4.2 Aneurismi addominali

Gli aneurismi addominali sono generalmente asintomatici, ma in alcuni casi possono causare dolore gastrico o lombare, a causa della pressione esercitata dall'aneurisma sulle strutture anatomiche adiacenti, o ischemia degli arti inferiori; può essere presente una sensazione pulsante a livello ombelicale.

In caso di rottura, compaiono dolori dorsali o lombari con diminuzione importante della pressione sistolica a causa dell'emorragia, che può causare anche improvvisa perdita di sensi. Altri sintomi di rottura possono essere tachicardia, sensazione di soffocamento, vertigini, sudorazione. Questa condizione richiede il ricovero immediato e risulta spesso fatale [11].

2 Aspetti meccanici e fluidodinamici

Gli aneurismi sono una patologia particolarmente grave in quanto, una volta innescati, sono irreversibili a causa di fenomeni fisici che coinvolgono le proprietà meccaniche dei tessuti vascolari e la fluidodinamica del sangue.

2.1 Aspetti meccanici

Molti dei materiali di interesse ingegneristico, come ad esempio i metalli, esibiscono proprietà elastiche in accordo con la legge di Hooke, secondo la quale lo sforzo di trazione applicato a un campione è direttamente proporzionale alla deformazione risultante. Nell'ambito dell'elasticità secondo Hooke, le curve sforzo-deformazione durante il carico e lo scarico sono identiche. Tale elasticità lineare è il presupposto alla base nella progettazione ingegneristica; tuttavia, le proprietà elastiche della maggior parte dei materiali nei sistemi viventi sono molto più complicate.

2.1.1 Deformazione elastica: la legge di Hooke

Secondo la legge di Hooke, un provino sottoposto a trazione uniassiale σ (Figura 2.1), subisce una deformazione ε direttamente proporzionale al carico a esso applicato:

$$\sigma \propto \varepsilon \quad (2.1)$$

Questo rapporto di proporzionalità è detto modulo di Young E :

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (2.2)$$



Figura 2.1. Carico uniassiale applicato a un campione di materiale

La curva che descrive la relazione sforzo-deformazione è lineare (Figura 2.2). Al cessare dell'applicazione del carico, la deformazione subita scompare completamente e si dice quindi che il meccanismo di deformazione viene completamente recuperato; non vi è inoltre dipendenza della risposta dal tempo. Un materiale che segue la legge di Hooke presenta deformazione elastica.

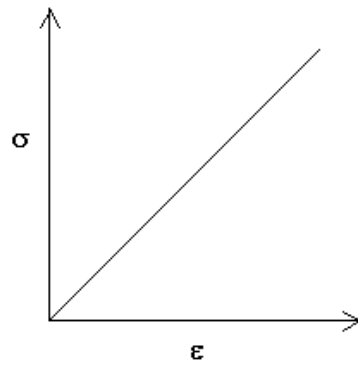


Figura 2.2. *Curva sforzo-deformazione per un materiale in accordo con la legge di Hooke*

Bisogna però considerare che molti materiali rispettano questa legge solo a piccole deformazioni (in genere meno dell'1-2%), seguendo poi un andamento per cui l'estensione è non lineare, non recuperabile, o entrambi i casi [12].

2.1.2 Proprietà elastiche dei tessuti biologici

In genere, i biomateriali mostrano curve sforzo-deformazione non lineari. Le pareti arteriose sane, ad esempio, mostrano una curva sforzo-deformazione a forma di J: i materiali di questo tipo sono generalmente resistenti alle sollecitazioni. I materiali gommosi, invece, presentano curve sforzo-deformazione a forma di S e sono inclini a instabilità elastiche quando vengono utilizzati per tubi sotto pressione: questa situazione si verifica nel caso degli aneurismi [12].

Curva sforzo-deformazione a J

Molti tessuti biologici, tra i quali quelli che costituiscono le pareti arteriose, esibiscono proprietà elastiche rappresentate da curve sforzo-deformazione a forma di J (Figura 2.3).

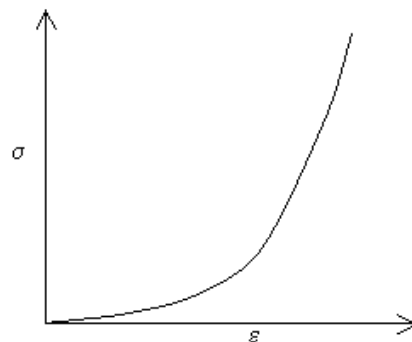


Figura 2.3. *Curva sforzo-deformazione a forma di J per un tessuto biologico*

Nei tessuti che costituiscono le pareti delle arterie sane, piccole tensioni applicate consentono inizialmente una grande deformazione della parete del vaso, mentre quando la deformazione aumenta sono necessari sforzi via via crescenti, in quanto il tessuto diventa più rigido, a causa della risposta elastica delle fibre di collagene, e quindi è più difficile da deformare (Figura 2.4).

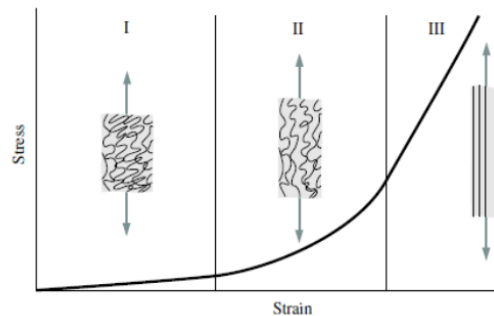


Figura 2.4. Deformazione del tessuto di una parete arteriosa in risposta a un carico uniassiale: inizialmente si ha lo sgrovigliamento delle catene macromolecolari del tessuto (I \rightarrow II), seguito dall'allineamento delle fibre con conseguente dilatazione dei legami chimici intramolecolari e aumento della resistenza (II \rightarrow III)

Il carico e lo scarico avvengono lungo la stessa curva, ovvero la variazione di carico è completamente reversibile ed elastica. Ciò garantisce che tutta l'energia utilizzata per la deformazione venga recuperata una volta cessata l'applicazione dello sforzo, che a sua volta non deve comportare un eccessivo assorbimento di energia nelle pareti arteriose.

Le proprietà elastiche della parete arteriosa sono importanti non solo per proteggere dagli aneurismi, ma anche per attenuare le variazioni della pressione e della velocità del flusso sanguigno, consentendo il normale progredire del sangue nel vaso.

Curve sforzo-deformazione a S

Quando le arterie perdono le loro proprietà elastiche a seguito di un indurimento o di un indebolimento della parete, la risposta elastica allo sforzo applicato cambia e diventa simile a quella dei polimeri elastomerici debolmente cross-linkati. Tali materiali sono soggetti a instabilità elastiche, di interesse nello studio di fenomeni quali gli aneurismi delle arterie, e presentano curve sforzo-deformazione a forma di S (Figura 2.5).

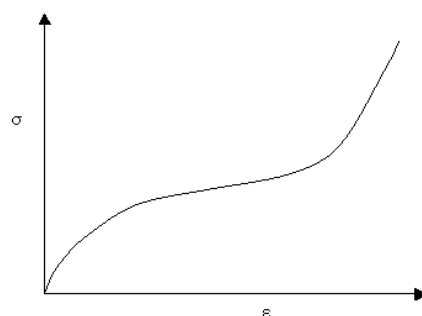


Figura 2.5. Curva sforzo-deformazione per materiali polimerici debolmente cross-linkati

L'andamento del tratto iniziale della curva, dove la rigidità diminuisce all'aumentare del carico applicato, dipende solo dal meccanismo di sgravidamento delle macromolecole, legate tra loro da un numero limitato di legami chimici (*cross-link*) disposti casualmente in tutte le direzioni (modello *random walk*): si verificano cioè solo cambiamenti di conformazione senza rottura di legami. Questo meccanismo si verifica solo per valori inferiori a 4 del rapporto di allungamento λ , espresso dalla relazione

$$\lambda = \frac{l}{l_0} \quad (2.3)$$

dove l_0 è la lunghezza iniziale e l la lunghezza dopo la deformazione. In tal caso, il grafico dello sforzo in funzione del rapporto di allungamento è descritto dalla curva teorica in Figura 2.6.

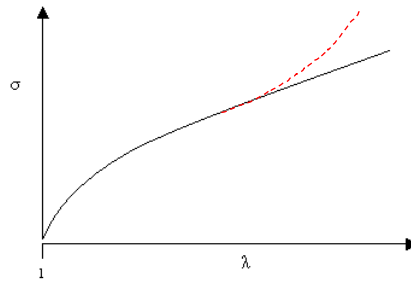


Figura 2.6. Sforzo di deformazione in funzione del rapporto di allungamento per materiali polimerici debolmente cross-linkati; in nero la curva teorica, in rosso quella sperimentale

Quando il rapporto λ è maggiore di 4 (e quindi $l > 4l_0$) la curva sperimentale diverge da quella teorica (tratteggio in rosso in Figura 2.6), in quanto, all'aumentare della deformazione, le catene polimeriche si allineano nella direzione del carico uniassiale applicato e si ha quindi la dilatazione dei legami chimici nella catena polimerica stessa, con conseguente aumento della rigidità.

La relazione

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} = \frac{l-l_0}{l_0} = \frac{l}{l_0} - 1 = \lambda - 1 \quad (2.4)$$

consente di tracciare il grafico della curva a S vista in Figura 2.5.

Formazione dell'aneurisma

Un'arteria indurita e indebolita evidenzia una risposta elastica analoga a quella descritta per i polimeri elastici debolmente cross-linkati.

Si può quindi modellare il vaso arterioso come un cilindro di gomma avente raggio r e pressione interna P . In un solido di questo tipo, la pressione interna genera sulle pareti sforzi circonferenziali, radiali e di taglio (Figura 2.7).

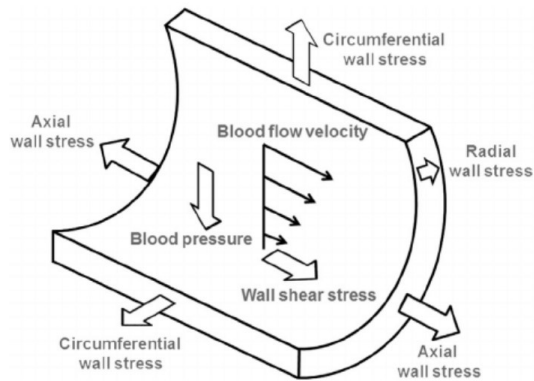


Figura 2.7. Sforzi agenti sulla parete dell'arteria

La pressione è legata allo sforzo circonferenziale o tensione di parete T_{hoop} attraverso la legge di Laplace

$$T_{hoop} = P \cdot r \quad (2.5)$$

dove P è la pressione sanguigna e r il raggio del lume.

Ne consegue che un'arteria dilatata e indebolita è sottoposta ad una tensione parietale tanto più elevata quanto maggiore è il suo raggio, quindi l'arteria tende a dilatarsi ulteriormente, anche perché spesso si tratta di pazienti ipertesi. Inoltre, la dilatazione comporta il passaggio del movimento ematico da laminare a disturbato, creando vortici locali che inducono ulteriori sollecitazioni alla parete dell'arteria (§ 2.2.3).

Per il cilindro in gomma ipotizzato come rappresentazione dell'arteria, mettendo in grafico gli sforzi circonferenziali T_{hoop} per diversi valori del rapporto di allungamento λ (Figura 2.8 a), si ricava una curva a forma di S simile, ma non identica, alla curva sperimentale vista in Figura 2.6.

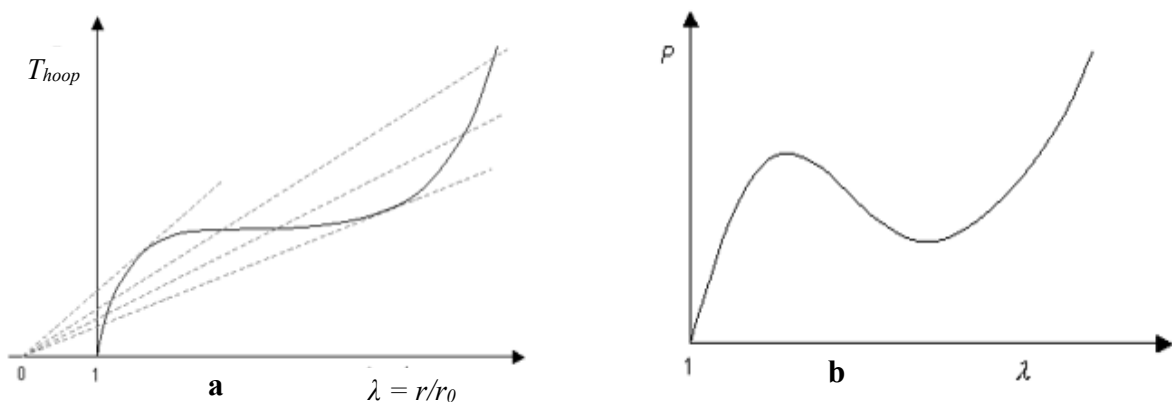


Figura 2.8. Tensione di parete (a) e pressione (b) in funzione del rapporto di allungamento

Per la legge di Laplace, la tensione di parete è il prodotto della pressione per il raggio, quindi,

derivando l'ordinata $P-r$ rispetto all'ascissa r/r_0 in corrispondenza di ogni valore del rapporto di allungamento, si ricavano valori proporzionali alla pressione P : essi rappresentano le pendenze delle rette tratteggiate (Figura 2.8 a) in corrispondenza dei valori di λ a cui esse incontrano la curva e consentono di ricavare la curva di variazione della pressione in funzione di λ (Figura 2.8 b).

Si osserva quindi che, nell'ipotesi della risposta elastica a S (quindi, come si è detto, nel caso di arterie indebolite o indurite), esistono regioni del grafico in cui $dP/d\lambda < 0$, quindi è possibile la coesistenza di porzioni del cilindro soggette alla stessa pressione, ma aventi diversi valori del raggio: questo spiega la possibile formazione di regioni dilatate, ossia di aneurismi.

La legge di Laplace spiega quindi che, in un'arteria dilatata, l'aumento del raggio determina una tensione di parete più elevata anche se la pressione è invariata, quindi aumenta il rischio di rottura della parete [12].

2.2 Aspetti fluidodinamici

2.2.1 Flusso sanguigno e pressione sanguigna

Il flusso sanguigno, solitamente espresso in volume di sangue per unità di tempo, indica il movimento del sangue attraverso un vaso, tessuto o organo. La pressione sanguigna, solitamente misurata nelle arterie sistemiche e in mmHg, è una forma di pressione idrostatica ed indica la forza esercitata dal sangue contro le pareti dei vasi o delle camere cardiache [13].

2.2.2 La legge di Poiseuille

Il sangue scorre all'interno dei vasi grazie a un gradiente di pressione direttamente proporzionale al flusso sanguigno: maggiore è quindi il gradiente di pressione più è elevato il flusso ematico. Scorrendo nei vasi, il sangue risente dell'attrito sulle pareti, ossia il sistema cardiovascolare è incline ad opporsi al flusso ematico: questa sua tendenza è detta resistenza ed è inversamente proporzionale al flusso ematico. Si può quindi riassumere la dipendenza del flusso ematico dal gradiente di pressione a monte e a valle del vaso ΔP e dalla resistenza R che il condotto gli oppone tramite la relazione:

$$\text{Flusso} \propto \frac{\Delta P}{R} \quad (2.6)$$

Per un liquido come il sangue che scorre in un condotto con una portata Q , la resistenza è condizionata dal raggio r e dalla lunghezza L del vaso e dalla viscosità η del sangue, relazionate dalla Legge di Poiseuille, formulata nei seguenti modi:

$$\Delta P = Q \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (2.7)$$

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (2.8)$$

La caduta di pressione ΔP risulta tanto più grande quanto più piccola è la sezione dei vasi, mentre la resistenza R allo scorrimento aumenta con l'aumentare della lunghezza del vaso e della viscosità del fluido e diminuisce in seguito ad un incremento del raggio del vaso, ovvero della sezione di passaggio. La viscosità può essere considerata costante (anche se in realtà varia in conseguenza di fattori come l'ematocrito, la temperatura, il calibro del vaso e la velocità di scorrimento), assieme alla lunghezza dei vasi; di conseguenza, per quanto riguarda il sistema cardiovascolare, si può considerare esclusivamente la dipendenza dal raggio. Sotto l'approssimazione di viscosità costante e moto laminare (§ 2.2.3), la resistenza dipende solo dalla sezione attraversata e si può applicare la legge di Poiseuille per determinare velocità, pressione e portata del sangue al variare della geometria vascolare.

La velocità è legata alla geometria dei vasi dalla relazione:

$$Q = vA \quad (2.9)$$

All'aumentare dell'area A della sezione attraversata dal sangue, al fine di conservare la portata Q , la velocità del flusso ematico v diminuisce.

Il sangue scorre all'interno di una complessa rete di vasi a sezione variabile, che oppongono una resistenza idraulica complessiva data dal contributo di resistenze in serie (arterie e vene in successione) e in parallelo (microcircolo).

La resistenza al flusso è molto piccola in una grossa arteria e in una vena, in quanto la sezione è molto ampia, e molto grande in un'arteriola e in un capillare. Nonostante le arteriole abbiano un diametro maggiore dei capillari, esse sono la tipologia di vaso dell'intero sistema vascolare che oppone la resistenza maggiore e, di conseguenza, quello con il ruolo più significativo nella regolazione della pressione sanguigna: questo accade in quanto l'insieme dei capillari in cui un'arteriola si ramifica presenta un'area complessiva della sezione trasversale maggiore di quella delle arteriole. La resistenza che incontra il flusso ematico scorrendo attraverso i capillari è infatti la resistenza equivalente della rete in parallelo, minore quindi di quella presente a livello delle arteriole; in queste ultime, quindi, vi è la resistenza maggiore dell'intero sistema vascolare e, di conseguenza, un maggiore gradiente di pressione. Nelle arteriole risiede il sistema di controllo della distribuzione del sangue ai tessuti (§ 1.2.1.1), grazie alla muscolatura liscia nelle pareti in grado di variare il calibro dei vasi: dalla legge di Poiseuille discende che, a parità degli altri fattori, una riduzione a metà del calibro determina una riduzione a 1/16 del flusso [13].

2.2.3 Regime di flusso in corrispondenza di variazioni della geometria vascolare

Se la viscosità è indipendente dalla velocità di scorrimento, il fluido si dice newtoniano e per esso vale la legge di Poiseuille, in quanto la relazione tra gradiente di pressione e flusso è lineare.

Il flusso di un fluido attraverso un condotto può essere laminare, di transizione o turbolento in

base alle caratteristiche del vaso e al tipo di fluido.

Nel moto laminare, le particelle del fluido scorrono nel condotto seguendo linee di flusso lineari disposte in lamine cilindriche concentriche di spessore infinitesimo, che scorrono l'una dentro l'altra; le particelle di ciascuna lamina non si mescolano con quelle delle lamine adiacenti e la velocità delle particelle è massima al centro del condotto, mentre si annulla a contatto con le pareti. Il profilo delle velocità è parabolico.

Il flusso diventa turbolento oltre una certa velocità, detta critica, ed è caratterizzato dalla comparsa di movimenti vorticosi che interessano tutto il volume di fluido (Figura 2.9).

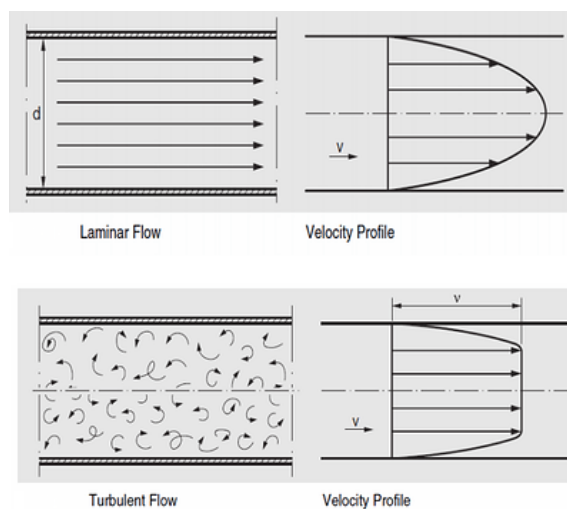


Figura 2.9. Linee di flusso e profili di velocità in un fluido in moto laminare (in alto) e turbolento (in basso)

Il tipo di moto è descritto dal numero di Reynolds (Re), che indica il rapporto tra forze d'inerzia e forze viscosive

$$Re = \frac{\rho v L}{\eta} \quad (2.10)$$

dove ρ è la densità del fluido, v è la sua velocità, L è la lunghezza caratteristica (diametro in un condotto cilindrico) e η è la viscosità.

$$\begin{cases} Re \leq 2100 : \text{flusso laminare} \\ 2100 < Re < 4000 : \text{flusso di transizione} \\ Re \geq 4000 : \text{flusso turbolento} \end{cases} \quad (2.11)$$

Il numero di Reynolds per il sangue che scorre nell'aorta vale:

$$Re = \frac{\rho v L}{\eta} = \frac{1.0595 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3 \cdot 0.13 \text{ m/s} \cdot 0.013 \text{ m}}{2.084 \cdot 10^{-3} \text{ Pa s}} = 859 < 2100 \quad (2.12)$$

Nell'aorta, e quindi anche nei vasi con un diametro inferiore, è garantito un valore di $Re < 2100$, in quanto il diametro, lunghezza caratteristica per un condotto cilindrico, si trova al numeratore. Il flusso del sangue può quindi essere considerato laminare, con l'eccezione del tratto iniziale dell'aorta durante la sistole, dei ventricoli e in parte degli atri.

Tra le situazioni che determinano il passaggio da moto laminare a turbolento ci sono:

- incremento di calibro dei vasi, ossia dilatazioni
- riduzione della viscosità
- elevata velocità di scorrimento

In presenza di una dilatazione, il numero di Reynolds può aumentare fino ad assumere il valore critico che determina il cambiamento del regime di moto; in realtà, nel caso del flusso sanguigno, non si parla di flusso turbolento, ma di flusso disturbato.

Il flusso disturbato può essere analizzato applicando la teoria dello strato limite, secondo la quale si verifica uno scorrimento con separazione di flussi e comparsa di movimenti vorticosi secondari che si sviluppano in grosse quantità di fluido, ma non in tutto il volume ematico. In presenza di ramificazioni o zone con diametro non uniforme, le linee di scorrimento si modificano al fine di adattarsi alla geometria del vaso e i moti vorticosi alterano lo *shear stress* parietale (ovvero la tensione provocata dallo scorrimento del sangue sulla parete), comportando lesioni degenerative e di tipo infiammatorio. Secondo la teoria dello strato limite quindi, un fluido con bassa viscosità che scorre a elevata velocità (elevato Re) a contatto con la parete vasale si organizza in due zone di scorrimento:

- lo strato limite (*boundary layer*) è lo strato di fluido a contatto con la parete, in cui la viscosità e le forze di attrito ritardano il suo moto di scorrimento: questo modello può essere applicato alle pareti dei vasi nei tratti in cui Re è elevato
- lo strato centrale è caratterizzato da linee di flusso parallele tra loro e alla parete: in questa zona vale l'approssimazione di fluido ideale e newtoniano privo di attrito, che presenta quindi ovunque lo stesso profilo di velocità

In caso di dilatazione del vaso (aneurisma), il fluido che scorre in regime stazionario, al fine di mantenere la propria portata, subisce una diminuzione della velocità, in quanto la sezione trasversale aumenta (2.9). Lo strato centrale presenta linee di flusso parallele tra loro e quindi si comporta come un fluido ideale, per il quale vale la legge di Bernoulli

$$\frac{P}{\rho} + gh + \frac{1}{2}v^2 = \text{costante} \quad (2.13)$$

dove P è la pressione, v la velocità lineare, g l'accelerazione di gravità, ρ la densità del fluido e h l'altezza rispetto a un livello di riferimento.

Analizzando due sezioni i e f del condotto e considerando un vaso orizzontale (h costante) si giunge alla formulazione della legge di Bernoulli in funzione del tragitto:

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{\rho} P_i + gh + \frac{1}{2} v_i^2 &= \frac{1}{\rho} P_f + gh + \frac{1}{2} v_f^2 \\
 \frac{1}{\rho} (P_f - P_i) + \frac{1}{2} (v_f^2 - v_i^2) &= 0 \\
 \frac{1}{\rho} (P_f - P_i) + \frac{1}{2} (v_f + v_i)(v_f - v_i) &= 0 \\
 \frac{1}{\rho} \Delta P + v \Delta v = 0 \quad \text{nella quale} \quad v = \frac{v_f + v_i}{2} \\
 \frac{1}{\rho} \frac{\Delta P}{\Delta x} + v \frac{\Delta v}{\Delta x} &= 0
 \end{aligned}
 \tag{2.14}$$

All'ingresso del sangue in un vaso che presenta una dilatazione, in seguito all'aumento della sezione trasversale A la velocità di scorrimento v del fluido diminuisce, al fine di mantenere costante la portata Q e quindi $\Delta v / \Delta x < 0$ (Figura 2.10)

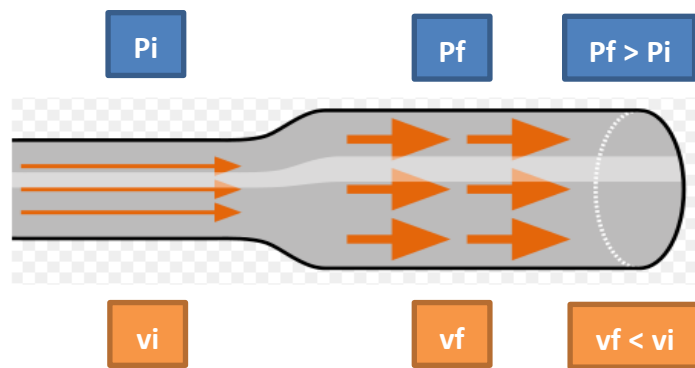


Figura 2.10. Pressione e velocità di un fluido nel passaggio in una sezione dilatata di un condotto secondo Bernoulli

Affinché sia verificata la legge di Bernoulli, deve valere $\Delta P / \Delta x > 0$: questo significa che nella sezione allargata del condotto si forma una contropressione che tende a respingere il flusso in transito. Nello strato centrale, l'energia cinetica è abbastanza alta da superare la contropressione, grazie alla mancanza di attrito. Nello strato limite le forze di attrito ritardano il moto di scorrimento, quindi l'energia cinetica diminuisce rapidamente e prevale il gradiente di pressione inverso, che causa l'inversione delle linee di flusso: si crea quindi un ricircolo di fluido che, grazie al suo movimento, alimenta ulteriormente il flusso nello strato centrale. Si instaura così un moto disturbato, nel quale vi è una distinzione di flussi e quello vicino alle pareti (decelerato), a causa del continuo ricircolo, crea vortici (Figura 2.11) [13].

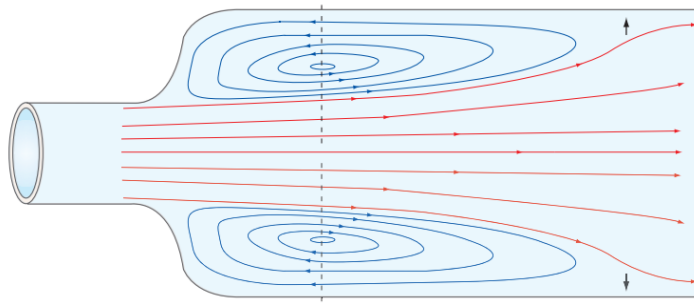


Figura 2.11. *Flusso disturbato del sangue all'entrata nella sezione aneurismatica del vaso*

La conseguenza più importante delle leggi di Bernoulli e di Laplace è il fatto che, per la conservazione della portata, in corrispondenza di una sacca aneurismatica si ha un aumento della pressione sanguigna, che va a sollecitare ulteriormente la parete dell'arteria, già indebolita. A questo si aggiungono le ulteriori sollecitazioni indotte sulla parete dai vortici che derivano dal passaggio del flusso al regime di moto disturbato. Pertanto, gli aneurismi sono patologie irreversibili ed estremamente pericolose, in quanto la rottura può avvenire improvvisamente senza che si avvertano sintomi (Figura 2.12).

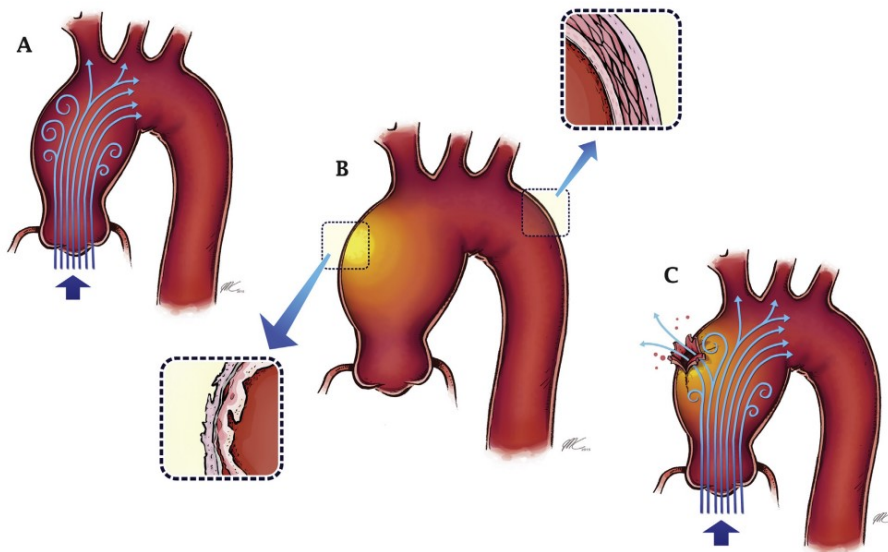


Figura 2.12. *Rappresentazione schematica della catena di eventi che portano alla formazione di un aneurisma e alla sua rottura. (A) Le perturbazioni del flusso creano una sollecitazione oscillatoria che può indurre un danneggiamento della parete vascolare e un'ulteriore dilatazione. (B) I cambiamenti meccanici del tessuto determinano uno sforzo elevato sulla parete aortica, che a sua volta può evolvere in cambiamenti istologici e indebolimento della parete. (C) Quando la sollecitazione a livello della parete supera la resistenza del tessuto avviene la rottura*

3 Biomateriali

I biomateriali sono materiali sintetici, progettati per un uso prolungato a intimo contatto con i tessuti biologici, che hanno la proprietà di non interagire in maniera dannosa con l'organismo. Il requisito fondamentale che essi devono possedere è la biocompatibilità, ossia la capacità di non indurre reazioni avverse nel sistema vivente.

I biomateriali trovano impiego nella costruzione di dispositivi e impianti biomedici come i dispositivi ortopedici, le valvole cardiache, le protesi vascolari, le protesi mammarie, gli impianti dentali ecc. Inoltre, essi sono impiegati anche per la realizzazione di ferri e attrezzature chirurgiche, di sistemi per il trattamento del sangue, di dispositivi per il rilascio controllato dei farmaci o ancora nel campo della medicina rigenerativa per la produzione di *scaffold* di supporto per le cellule (tessuti ingegnerizzati).

L'interazione dei biomateriali con l'organismo è un processo biunivoco, in quanto ogni materiale a contatto con un tessuto vivente provoca in esso una reazione e viene attaccato dall'organismo [14].

3.1 Classificazione dei biomateriali

Esistono diversi criteri per la classificazione dei biomateriali.

In base agli effetti indotti dall'ambiente biologico, si distinguono materiali biostabili, che non subiscono trasformazioni chimico-fisiche, e biodegradabili, che sono invece soggetti a tali trasformazioni (sono rilevanti azioni corrosive nei confronti dei metalli e di diminuzione del peso molecolare per i polimeri) con conseguente degradazione e scomparsa del materiale stesso.

Dal punto di vista degli effetti sull'organismo prodotti dal materiale, si distinguono materiali bioinerti, che presentano interazioni minime, biotossici, che provocano reazioni indesiderate, bioattivi, che favoriscono reazioni biochimiche che consentono la crescita di tessuto biologico sulla superficie del materiale, e biorisorbibili, che vengono degradati fino a scomparire senza provocare effetti tossici. Alcuni esempi di materiali bioinerti sono gli ossidi di tantalio, titanio, alluminio, zirconio e il polietilene ad altissimo peso molecolare (*UHMWPE*); tra i bioattivi sono importanti i materiali ceramici, come l'idrossiapatite e i biovetri.

Dal punto di vista della natura chimica, i biomateriali si dividono in polimerici, metallici, ceramici, compositi e di derivazione biologica: questi ultimi, tra i quali vi sono proteine naturali e polisaccaridi, sono attualmente privilegiati nel campo dell'ingegneria tessutale (*tissue engineering*) ai fini di ricostruire in vitro tessuti danneggiati. Le principali caratteristiche e le applicazioni di queste tipologie di materiali sono sintetizzate nella Tabella 3.1 [14].

TIPOLOGIA	VANTAGGI	SVANTAGGI	APPLICAZIONI
METALLI	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche meccaniche • Resistenza a usura • Duttilità 	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa biocompatibilità • Elevato peso specifico • Corrosione in ambito biologico 	<ul style="list-style-type: none"> • Mezzi di osteosintesi • Protesi ortopediche • Protesi odontoiatriche
POLIMERI	<ul style="list-style-type: none"> • Tenacità • Basso peso specifico • Lavorabilità 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassa resistenza meccanica • Degradabilità nel tempo • Deformabilità nel tempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Suture • Cateteri • Drenaggi • Protesi cardiovascolari • Cementi ossei • Trattamento sangue • Orecchio • Naso • Altri tessuti teneri
CERAMICI	<ul style="list-style-type: none"> • Buona biocompatibilità • Inerzia chimica • Resistenza alla compressione • Resistenza alla corrosione 	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa resistenza alla trazione • Elevato peso specifico • Fragilità • Scarsa lavorabilità 	<ul style="list-style-type: none"> • Protesi ortopediche • Protesi odontoiatriche • Dispositivi percutanei
COMPOSITI	<ul style="list-style-type: none"> • Buona biocompatibilità • Inerzia chimica • Buone caratteristiche meccaniche • Resistenza alla corrosione 	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa coesione tra i componenti • Scarsa lavorabilità 	<ul style="list-style-type: none"> • Protesi ortopediche • Protesi odontoiatriche

Tabella 3.1. *Tipologie e caratteristiche dei principali biomateriali*

3.2 Biomateriali per la chirurgia vascolare

I materiali impiegati nel settore della chirurgia vascolare devono garantire la sicurezza assoluta in termini di biocompatibilità, caratteristiche meccaniche e resistenza alla corrosione. In particolare, le protesi vascolari sono un fattore cruciale per la riuscita di interventi delicatissimi, dal momento che vengono impiegate per il trattamento di patologie estremamente gravi e ad alto rischio operatorio.

Per la realizzazione delle protesi endovascolari si utilizzano materiali metallici e polimerici, spesso in combinazione.

Di seguito si riporta una breve descrizione dei principali materiali impiegati in chirurgia vascolare [14,15].

3.2.1 Materiali metallici

3.2.1.1 Acciaio inossidabile

L'acciaio è una lega di ferro contenente fino al 2% di carbonio, ottenuta dalla ghisa mediante processi di affinazione liquida o solida, ed è caratterizzato da malleabilità e tenacità. Contiene altri elementi quali Si (0-5%), Mn (0,3-15%), Cr, Ni, V, W, Mo ecc.

In particolare, per le applicazioni biomediche si impiega l'acciaio inossidabile, che presenta particolari caratteristiche di resistenza agli agenti chimici grazie alla presenza, rispetto ai comuni acciai non legati, di elementi di lega: il principale è il cromo, contenuto in percentuale

>10%, che conferisce all'acciaio la resistenza all'ossidazione grazie alla sua capacità di passivarsi, ossia di ricoprirsi di un sottilissimo strato di ossido che protegge la superficie del metallo. Altri elementi di lega sono il nichel, il molibdeno e il rame. Il primo acciaio inossidabile per uso biomedico fu il tipo 302, seguito dal 316 (massimo 0,10% di carbonio) contenente molibdeno, in grado di conferire una maggior resistenza alla corrosione salina da parte dei fluidi corporei. In seguito, fu introdotto il 316L, a basso tenore di carbonio (0,03% invece di 0,08), ancora più resistente all'ambiente salino; è un acciaio austenitico, non magnetico, che presenta la maggior resistenza alla corrosione. Anche se in particolari situazioni di grande tensione e carenza di ossigeno può subire corrosione, l'acciaio 316L trova impiego in chirurgia vascolare per la realizzazione di *stent balloon-expandable* (§ 4), nonché per la realizzazione dei fili guida per il posizionamento dei cateteri. Nella chirurgia endovascolare degli aneurismi intracranici viene impiegato per il posizionamento del *coil* entro la sacca aneurismatica (§ 4.1.2) [14].

3.2.1.2 Platino

Il platino è un metallo nobile che, a fronte di proprietà meccaniche scadenti, presenta eccezionali caratteristiche di resistenza alla corrosione. Viene usato in lega con altri metalli per la fabbricazione di elettrodi, ad esempio quelli usati nei pacemaker, sfruttando la resistenza alla corrosione e il basso potenziale di soglia. Come metallo puro, trova impiego nella realizzazione delle spirali endovascolari (*coil*), impiegate per l'embolizzazione degli aneurismi saccolari intracranici (§ 4.1.2) [14].

3.2.1.3 Titanio e leghe del titanio

Il titanio è un metallo largamente impiegato per applicazioni biomediche. Le sue caratteristiche più importanti sono la leggerezza (ha una densità di 4,5 g/cm³ contro 7,9 g/cm³ dell'acciaio, 8,3 g/cm³ del *Vitallium* - lega Co/Cr/Mo - e 9,2 g/cm³ delle leghe di Co/Ni/Cr/Mo), unita a eccellenti proprietà meccaniche, scarsa tossicità e ottima biocompatibilità; possiede inoltre assenza di proprietà magnetiche (consente al paziente di sottoporsi a risonanza magnetica), è un buon conduttore del calore e ha una buona resistenza agli acidi. Si utilizzano quattro diverse qualità di titanio metallico, che si differenziano per il contenuto in ferro, azoto e ossigeno, quest'ultimo importante per l'influenza sulla duttilità e resistenza del metallo.

Tra le leghe di titanio, quella denominata Ti6Al4V, contenente il 6% di alluminio e il 4% di vanadio, è praticamente l'unica ampiamente impiegata in ambito biomedico per la fabbricazione di componenti per procedure chirurgiche, come perni e viti ortopediche, clip per legature, molle, punti metallici chirurgici, cavi ortopedici, apparecchi ortodontici e dispositivi protesici in genere. La sua resistenza specifica è la più elevata tra i materiali usati per le protesi, come pure molto elevata risulta la resistenza alla corrosione, grazie alla capacità di passivazione del titanio. In chirurgia vascolare, il titanio trova impiego come materiale per le clip per

l'isolamento degli aneurismi (§ 4.1.1) e in lega con il nichel per la fabbricazione di endoprotesi. La lega equiatomica nichel/titanio denominata 55-Nitinol (*Nichel Titanium Naval Ordinance Laboratory*, 50% di nichel a livello atomico, 55% in peso) trova vasto impiego in chirurgia endovascolare grazie alla sua proprietà nota come memoria di forma o *Shape Memory Effect (SME)*, per cui un materiale di questo tipo, che abbia subito una deformazione a una certa temperatura, è in grado di tornare alla forma iniziale se riscaldato a temperatura superiore a un certo valore. Le leghe che esibiscono questa proprietà prendono il nome di leghe a memoria di forma (*LMF*) o *Shape Memory Alloy (SMA)*.

Tale proprietà è dovuta alla trasformazione di fase cristallina che le LMF, come appunto il Nitinol, subiscono quando passano da una configurazione più rigida ad alta temperatura (austenite) a una configurazione a più bassa energia e temperatura (martensite); la fase austenitica, con una struttura cubica a corpo centrato, è stabile a temperature più elevate, mentre la fase martensitica presenta una struttura monoclinica distorta, stabile alle basse temperature, che si forma per geminazione (*twinning*) del reticolo cristallino dell'austenite, quindi solo per accomodamento degli atomi del cristallo senza rottura di legami chimici. (Figura 3.1).

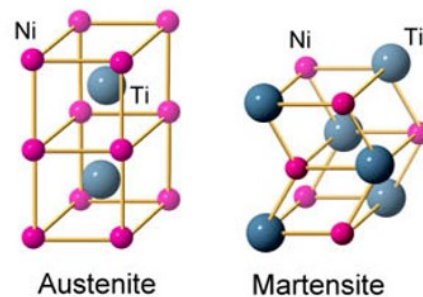


Figura 3.1. *Struttura cristallina delle fasi austenitica e martensitica del Nitinol*

Le trasformazioni tra le fasi austenitica e martensitica si verificano entro determinati intervalli di temperatura. Quando la martensite viene riscaldata, al raggiungimento della temperatura A_s (temperatura di inizio fase austenitica), inizia la trasformazione in austenite e il processo si completa alla temperatura A_f (fine fase austenitica). Se l'austenite viene raffreddata, alla temperatura M_s (inizio fase martensitica) inizia la trasformazione inversa in martensite, che prosegue fino alla temperatura di fine fase martensitica M_f , alla quale si ha il 100% di martensite. Le temperature a cui avvengono le transizioni di fase dipendono dalla composizione e dai trattamenti cui è sottoposto il materiale. L'intervallo di temperatura in cui avviene la trasformazione da martensite ad austenite (tra A_s e A_f durante il riscaldamento) si colloca in un range di temperature leggermente più elevato rispetto a quello a cui avviene la trasformazione dell'austenite in martensite (tra M_s e M_f durante il raffreddamento): la differenza tra le temperature di transizione al riscaldamento e al raffreddamento è chiamata isteresi ed è

generalmente definita come la differenza tra la temperatura alla quale il materiale viene trasformato al 50% in austenite durante il riscaldamento e quella alla quale il 50% è trasformato in martensite durante il raffreddamento. Questa differenza può arrivare fino a 20-30 °C (Figura 3.2).

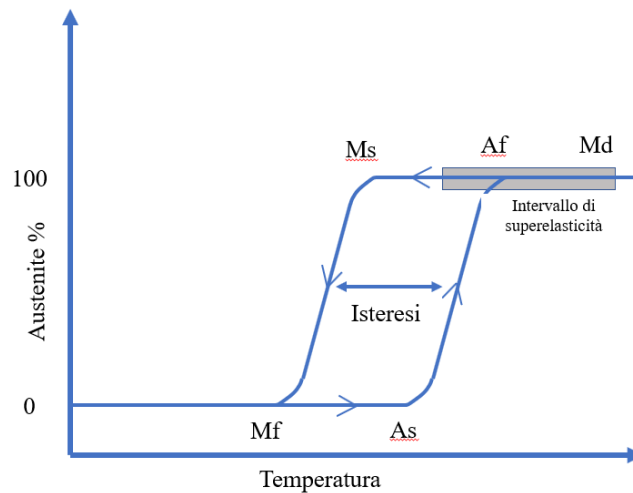


Figura 3.2. Diagramma delle transizioni di fase nel Nitinol

La memoria di forma (in rosso nella Figura 3.3) si manifesta quando il materiale, opportunamente trattato, viene modellato con una determinata forma in fase austenitica. Raffreddando il pezzo fino alla temperatura M_f , il reticolo cristallino si riarrangia formando la martensite; questa presenta un basso carico di snervamento e può essere facilmente deformata plasticamente, anche in questo caso senza rottura di legami chimici, ma solo per accomodamento dei piani di geminazione, che si orientano nella direzione dello sforzo applicato. La struttura cristallina così ottenuta prende il nome di martensite indotta da deformazione (*SIM*, *Stress Induced Martensite*). A questo punto, se il pezzo viene riscaldato alla temperatura A_f , il reticolo cristallino si riarrangia nuovamente in fase cubica, tornando alla struttura austenitica e recuperando la forma iniziale.

Un'altra proprietà interessante del Nitinol è la superelasticità (in viola nella Figura 3.3). Quando si trova in fase 100% austenitica, il materiale è abbastanza resistente e duro (simile al titanio); tuttavia, a temperatura compresa nell'intervallo di superelasticità (in grigio in Figura 3.2), se viene sottoposto a un carico, esso può deformarsi elasticamente, originando anche in questo caso martensite indotta da deformazione. Tale configurazione, però, è instabile a questa temperatura, quindi, rilasciando il carico, il reticolo cristallino torna spontaneamente alla forma austenitica, recuperando la deformazione (questo vale se essa si mantiene entro il 10% circa, oltre tale valore la deformazione non è più recuperabile). La superelasticità si manifesta fino a una temperatura massima, indicata con M_d .

Se invece, come detto, il materiale viene deformato quando è in fase martensitica stabile, quindi

alla temperatura inferiore, è sufficiente riscaldare il pezzo deformato fino alla temperatura A_f per recuperare la forma iniziale [16,17].

La Figura 3.3 mostra lo schema delle trasformazioni possibili per il Nitinol per effetto della memoria di forma e della superelasticità.

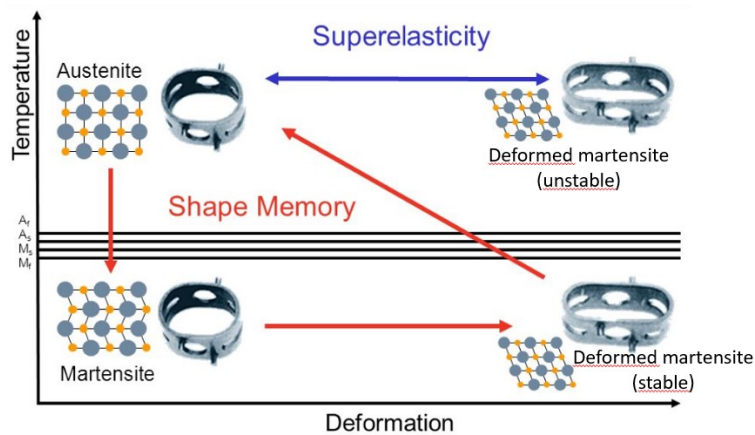


Figura 3.3. Le proprietà del Nitinol

La temperatura A_f può variare in un intervallo molto ampio, da $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+110\text{ }^{\circ}\text{C}$, in funzione di piccolissime variazioni nella composizione della lega; per le applicazioni biomediche si opera in modo che la temperatura di fine fase austenitica A_f sia la temperatura ambiente o quella del corpo umano.

In chirurgia il Nitinol è largamente usato per la fabbricazione degli *stent* vascolari autoespandibili (§ 4). Lo *stent* viene fabbricato in modo da conferirgli la forma desiderata in fase austenitica, che viene fissata a temperatura corporea, poi viene raffreddato a temperatura ambiente raggiungendo la fase martensitica; a questo punto viene compresso per essere alloggiato nel catetere di rilascio, in modo che, una volta impiantato nel paziente, il calore corporeo consenta il recupero della forma di fabbricazione. Un'altra proprietà importante delle LMF in generale è la forza notevole che esse esercitano durante il recupero della forma; ciò consente a uno *stent* vascolare di esercitare uno sforzo sufficiente per dilatare un'arteria stenotica anche in presenza di placche aterosclerotiche che vengono schiacciate [14,15].

3.2.2 Materiali polimerici

3.2.2.1 Teflon o politetrafluoroetilene (PTFE)

Il PTFE (Figura 3.4) si ottiene dal tetrafluoroetilene per polimerizzazione radicalica sotto pressione, in presenza di un eccesso di acqua al fine di rimuovere il calore sviluppato durante la reazione.

Il Teflon è altamente cristallino e possiede eccellenti caratteristiche fisiche e meccaniche; è ampiamente utilizzato in forma di tessuto-non-tessuto per la fabbricazione di protesi vascolari.

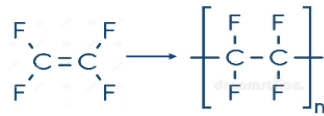


Figura 3.4. Formula del PTFE

3.2.2.2 Dacron (PET)

Il polietilentereftalato (PET) viene prodotto da acido tereftalico e glicole etilenico (Figura 3.5).

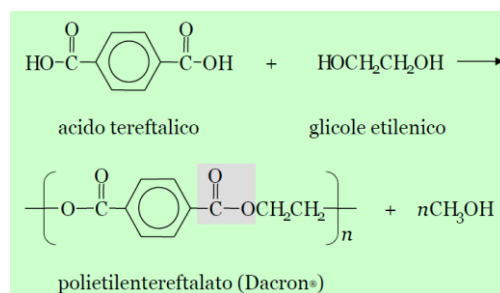


Figura 3.5. Reazione per l'ottenimento del PET (Dacron)

Il PET fonde a circa 270°C e può essere filato in fibre con i nomi commerciali di *Dacron* o *Terylene*. Viene largamente utilizzato per protesi vascolari di grande diametro, oltre che per suture e anelli valvolari. È un polimero resistente e deformabile, generalmente considerato biostabile. Presenta una buona forza di espansione grazie all'energia dei legami covalenti delle catene polimeriche e può essere lavorato secondo una tessitura “*knitted warp* o *weft*” (disposizione nello spazio in senso longitudinale), oppure “*woven*” (disposizione trasversale): ciò rende il materiale elastico (Figura 3.6).



Figura 3.6. Tessitura del Dacron. (A) *Knitted warp*. (B) *Knitted weft*. (C) *Woven*

Nel corso degli anni, sono stati riportati numerosi casi di degenerazione di protesi realizzate in Dacron a causa della frammentazione delle fibre del polimero, con conseguente dilatazione dell'impianto dovuta a difetti strutturali, alle tecniche di fabbricazione, ai processi di finitura e alla degradazione idrolitica [14,15].

4 Trattamento degli aneurismi

Nel corso degli anni, l'approccio per il trattamento degli aneurismi ha previsto le opzioni dell'intervento chirurgico o della cosiddetta vigile attesa (*watchful waiting*), ossia lasciar trascorrere del tempo procedendo nel frattempo all'esecuzione di esami diagnostici e soprattutto monitorando la pressione arteriosa, trattandosi di interventi che possono comportare importanti rischi di complicanze o di fallimento. In particolare, per quanto riguarda gli aneurismi dell'aorta, la decisione di intervenire dipende dal verificarsi di un rischio significativo di rottura, quindi viene presa tenendo conto anche di fattori come lo spessore e lo stato delle pareti del tratto di vaso interessato. I trattamenti di elezione prevedono oggi l'utilizzo di tecniche chirurgiche endovascolari, sviluppate a partire dagli ultimi anni del '900.

4.1 Aneurismi intracranici

Fino alla metà del secolo scorso un aneurisma intracranico non veniva aggredito direttamente. Verso la fine del '700, il chirurgo scozzese John Hunter, studiando la circolazione collaterale conseguente alla chiusura delle arterie, introdusse il metodo della legatura prossimale dell'arteria afferente alla lesione, effettuando con successo la legatura dell'arteria femorale di un uomo affetto da aneurisma dell'arteria poplitea. Victor Horsley applicò questo metodo nel 1885 per la cura di un aneurisma intracranico omolaterale, ocludendo il segmento cervicale dell'arteria carotide. L'approccio di Hunter, però, comportava gravi rischi a carico del sistema cardiovascolare del paziente, quali la comparsa di trombi all'interno dell'aneurisma stesso, e ciò aggravava ulteriormente il quadro patologico.

Un ulteriore tentativo venne compiuto da Norman Dott, nel 1931. Egli propose di intervenire sul problema alla base della comparsa dell'aneurisma stesso, ossia l'indebolimento e l'indurimento delle pareti del vaso sanguigno: secondo Dott, infatti, un approccio risolutivo poteva essere quello di avvolgere la sacca aneurismatica usando il tessuto muscolare [18].

4.1.1 La tecnica del clipping

La tecnica del *clipping* per la chiusura dell'aneurisma prevede una craniotomia, ovvero un accesso al cervello e ai vasi sanguigni attraverso un'apertura praticata nel cranio; l'aneurisma viene isolato dal tessuto cerebrale circostante per consentire l'applicazione sul colletto di una clip metallica, in genere in titanio. La scelta di una clip particolare tra le varianti disponibili si basa sulle dimensioni e sulla forma dell'aneurisma. La clip è provvista di una molla che consente ai due rebbi di chiudersi attorno alla base dell'aneurisma, isolandolo dal vaso sanguigno: ciò favorisce la ricostruzione dell'anatomia normale del vaso, escludendo la sacca aneurismatica dal circolo sanguigno cerebrale. In seguito all'intervento, l'aneurisma, non più irrorato, collassa (Figura 4.1).

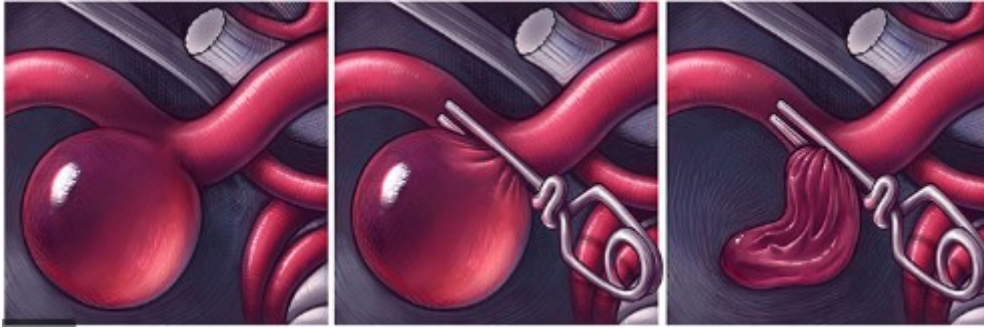


Figura 4.1. *Intervento di clipping: da sinistra, l'aneurisma integro, il posizionamento della clip e l'aneurisma collassato dopo l'intervento*

Questa tecnica è nata negli anni '30 del secolo scorso quando, nel 1937, il neurochirurgo Walter Dandy introdusse il metodo del *clipping* degli aneurismi, applicando una clip in argento a forma di "V" al colletto di un aneurisma dell'arteria carotide interna. In seguito, le clip per la chiusura degli aneurismi si sono evolute in molte varianti, in particolare per quanto riguarda la forma e i materiali, rendendo il *clipping* chirurgico il trattamento di scelta, sia per aneurismi rotti che integri.

Negli anni successivi all'introduzione del clip di Dandy, la tecnologia delle clip è stata infatti perfezionata, consentendo una maggiore delicatezza nei confronti del vaso sanguigno danneggiato e un più facile posizionamento. Si possono ricordare le innovazioni apportate da Olivecrona, che introdusse le alette per consentire l'apertura e il riposizionamento della clip in caso di necessità postoperatoria, e l'applicatore a leve incrociate di Mayfield e Kees (1952): grazie all'uso di pinze a molla, la loro clip, a lunghezza variabile, era in grado di ridurre il rischio di rottura del colletto dell'aneurisma. Mayfield sviluppò in seguito un ulteriore prototipo di pinze a molla in acciaio 301, al fine di garantire un adeguato rinculo della molla stessa, poi migliorato da Drake, che introdusse nelle alette delle fenestrature al fine di salvaguardare le arterie e i nervi prossimali al colletto dell'aneurisma.

Ulteriori miglioramenti hanno riguardato la forma e la funzionalità delle clip, sempre più piccole e meno aggressive, pur mantenendo un'ottimale forza di chiusura, regolabile grazie all'introduzione di anelli alla base della clip: Sundt realizzò tali clip apportando un'innovazione anche dal punto di vista dei materiali, in quanto aggiunse un rivestimento in Teflon. Yaşargil introdusse pinze a molla in grado di raggiungere una compressione maggiore e Sugita sviluppò clip lunghe oltre 4 cm per trattare aneurismi molto grandi e profondi.

Grazie alle clip in titanio (*smart clip*), sviluppate da Spetzler, i pazienti possono ora sottoporsi a risonanza magnetica a 4,3 T: grazie alla loro introduzione, inoltre, il rischio di perforazione dell'aneurisma si è notevolmente ridotto. La Figura 4.2 mostra l'evoluzione delle clip.

Nonostante i miglioramenti apportati, rimane un rischio legato alla pressione esercitata dalle lame incrociate e alla possibile corrosione in ambiente biologico. Nel corso degli anni il *clipping* è stato quindi progressivamente sostituito dall'approccio endovascolare, che non richiede

craniotomia e risulta molto meno invasivo; tuttavia, viene ancora praticato in casi specifici, come per gli aneurismi particolarmente grandi o rotti [19].

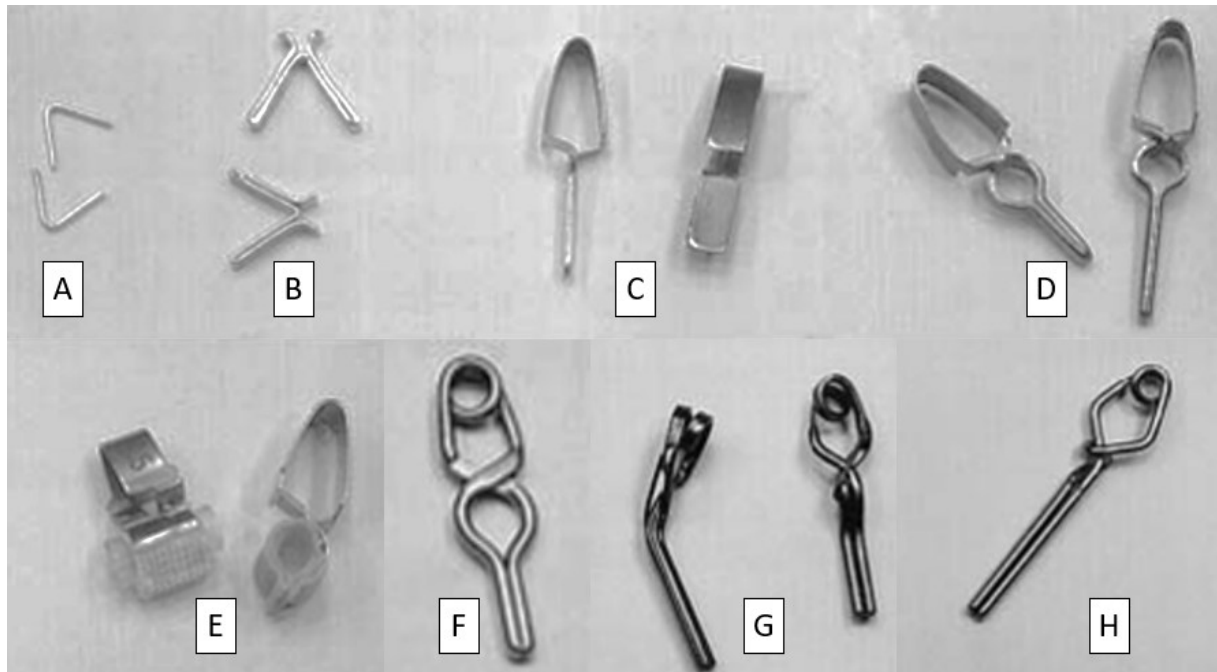


Figura 4.2. Evoluzione delle clip. (A) Dandy. (B) Olivecrona. (C) Mayfield. (D) Drake. (E) Sundt. (F) Yaşargil. (G) Sugita. (H) Spetzler

4.1.2 Coiling endovascolare

Per quanto la tecnica del *clipping* sia stata affinata nel tempo e perfezionata con l'utilizzo di strumenti sempre più piccoli, e quindi meno invasivi e più agevoli da posizionare, questa procedura comporta comunque una craniotomia, con tutte le difficoltà e i rischi che ne possono derivare e che si aggiungono alle altre problematiche connesse. Nel 1973 Cares introdusse il concetto dell'utilizzo di palloncini distaccabili in lattice per l'occlusione degli aneurismi intracranici, sospinti nel lume mediante cateteri a guida magnetica. La prima embolizzazione di successo con pallone distaccabile fu effettuata da Serbinenko nel 1973 e rappresentò il primo trattamento endovascolare moderno.

L'utilizzo dei palloncini non era però esente da rischi e nei primi anni '90 fu introdotta l'embolizzazione endovascolare o *coiling*. Il primo intervento con questa tecnica fu eseguito da Guido Guglielmi, che ideò una spirale distaccabile denominata *GDC (Guglielmi Detachable Coil)* per il trattamento di un'emorragia subaracnoidea (*SAH*) conseguente alla rottura di un aneurisma intracranico, in modo da prevenire una ripresa del sanguinamento [20].

L'embolizzazione consiste nell'indurre una trombosi localizzata entro la sacca aneurismatica mediante l'uso di corrente elettrica, in modo da occludere l'aneurisma e bloccare il flusso di sangue nella sacca e quindi l'eventuale ripresa dell'emorragia. Tale tecnica fu ipotizzata già nel

1965 da Mullan, tuttavia i microcateteri non traumatici necessari per l'applicazione pratica si resero disponibili solo nei primi anni '90.

Questa metodica (Figura 4.3) utilizza un dispositivo consistente in un catetere (A) al cui interno viene fatto scorrere un lungo filo flessibile in platino saldato all'estremità di un sottile cavo in acciaio inox, che funge da guida per il posizionamento (si usa il platino in quanto è un metallo flessibile e trombogenico). Il filo di platino viene fatto avanzare fino all'aneurisma spinto dal filo in acciaio, a cui rimane inizialmente attaccato. Durante l'avanzamento nel catetere, il filo in platino mantiene una configurazione distesa, ma non appena emerge all'interno della sacca aneurismatica esso si ripiega più volte su sé stesso recuperando la precedente forma circolare, formando appunto un gomitolo o *coil* (B).

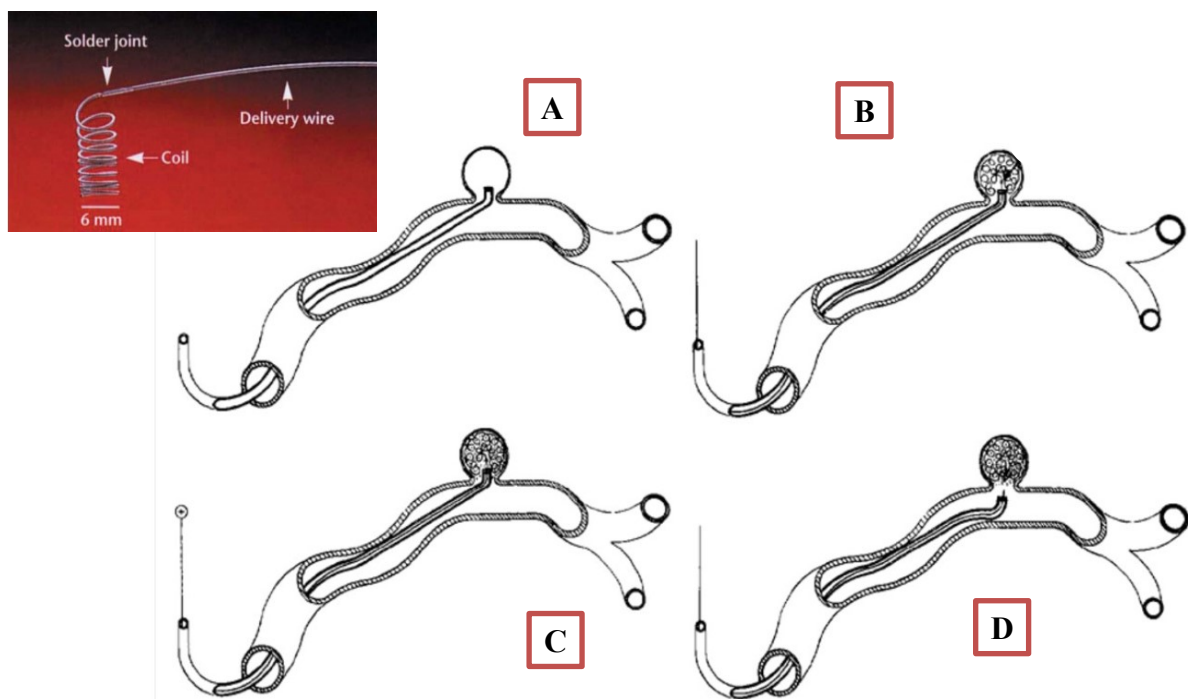


Figura 4.3. Fasi dell'embolizzazione di un aneurisma sacculare. Nel riquadro il coil staccabile saldato alla punta del filo guida in acciaio

Una volta posizionato il filo di platino, una corrente elettrica continua dell'intensità di 1 mA viene applicata all'estremità prossimale del filo in acciaio (C), inducendo in tal modo la formazione di una carica elettrica positiva nel *coil*. Questo determina l'attrazione elettrostatica verso il *coil* di componenti ematici carichi negativamente (eritrociti, leucociti, piastrine e fibrinogeno). Si forma così un trombo che va ad occludere la sacca aneurismatica bloccando il colletto e isolandola dall'arteria interessata. Contemporaneamente, il passaggio della corrente elettrica provoca l'elettrolisi che dissolve la saldatura tra il filo guida in acciaio e il filo di platino, determinando il distacco del *coil* e consentendo l'estrazione del filo guida (D) [18].

L'intera procedura viene condotta in due-quattro ore sotto anestesia generale da parte di un chirurgo neurovascolare e di un radiologo, usando un'attrezzatura fluoroscopica biplanare (Figura 4.4), in grado di fornire una visione del sistema vascolare e dell'aneurisma su due piani, quindi mediante angiografia 3D [20].

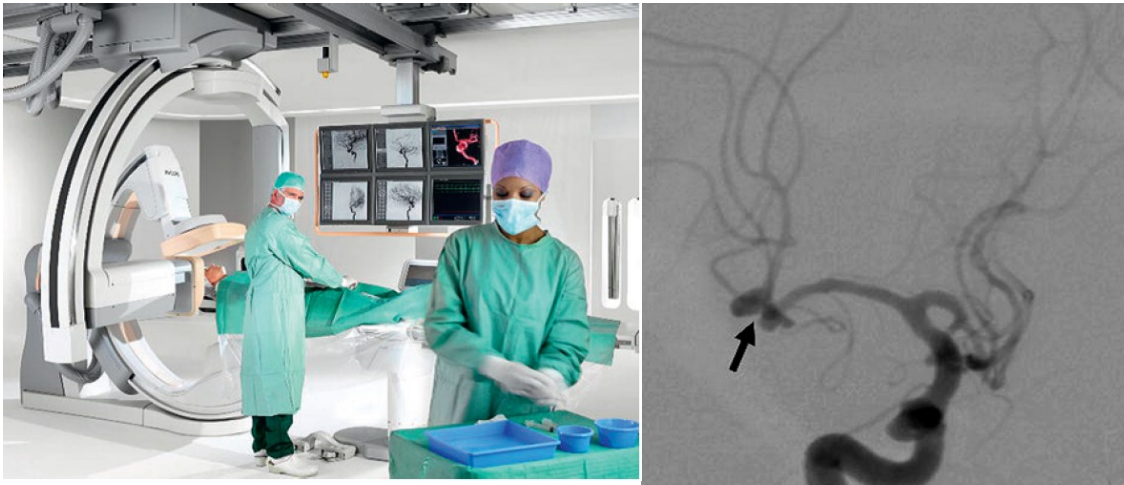


Figura 4.4. Attrezzatura per fluoroscopia biplanare (a sinistra) e angiografia che evidenzia un aneurisma (a destra)

Un vantaggio di questa tecnica è la possibilità di utilizzare *coil* diversi in dimensione, forma e grado di flessibilità: un esempio sono i *coil* biologicamente attivi. Essi sono dotati di proteine sulla loro superficie in grado di promuovere la formazione del coagulo in seguito a proliferazione e adesione cellulare; questo approccio, però, ha anche delle limitazioni, in quanto una proliferazione cellulare incontrollata può dare luogo a stenosi nell'arteria afferente.

Nonostante rimanga un tasso di mortalità simile a quello che si riscontra nell'uso del *clipping*, l'introduzione del *coiling* fu una rivoluzione nella tecnica dei trattamenti degli aneurismi intracranici, grazie all'approccio molto meno invasivo e alla possibilità di intervenire su aneurismi di diametro tra i 4 e i 10 mm con un colletto largo fino a 4 mm, che non possono essere trattati o raggiunti con la tecnica chirurgica. Tuttavia, rimangono comunque dei rischi, sia in caso di pazienti in cui è già avvenuta la rottura della sacca, sia in pazienti che scoprono di avere un aneurisma intracranico in seguito ad altri controlli, in base alla geometria dell'aneurisma, alla sua localizzazione e al quadro clinico del paziente. Può sopraggiungere infarto in caso di prolasso del *coil* nell'arteria afferente e l'aneurisma si può rompere durante l'intervento o dopo l'embolizzazione a causa di un'incompleta occlusione della sacca, che si può quindi espandere nuovamente e dare ulteriori emorragie, soprattutto se il colletto è molto largo. Un'ulteriore problematica è relativa ad arterie con biforcazioni, le quali nascondono il colletto aneurismatico: con un trattamento via *coiling* c'è alto rischio di prolasso del gomitollo di platino e quindi di trombosi nell'arteria afferente o di occlusione di una biforcazione [18].

4.1.3 Coiling endovascolare assistito da stent (SAC)

Una delle limitazioni all'impiego del *coiling* è la dimensione del colletto dell'aneurisma: se ampio più di 4 mm si parla di *WNAs* (*wide-neck aneurysms*) ed è complicato raggiungere la completa occlusione della loro sacca aneurismatica da parte del *coil*. Per trattare un *WNA* oppure un aneurisma intracranico con una biforcazione si usa la tecnica del *coiling* assistito da *stent* (*stent-assisted coiling, SAC*), che consente di creare uno *scaffold* per l'embolizzazione.

Lo *stent* è una protesi endovascolare metallica, costituita da maglie di diversa geometria, che trova impiego in molte patologie al fine di ripristinare la pervietà di un vaso a seguito di una sua riduzione del calibro o rinforzare la parete del vaso stesso; nel caso del *SAC*, esso ha lo scopo di consentire al *coil* di restare in posizione all'interno della sacca aneurismatica e viene solitamente posizionato nel sito di interesse prima di effettuare l'embolizzazione.

Il filo di platino viene poi fatto passare attraverso le maglie dello *stent* posizionato in corrispondenza del colletto dell'aneurisma. Il posizionamento permanente dello *stent* assicura la formazione di un *coil* denso e stabile, nonché un rinforzo del colletto, prevenendo in tal modo la ricanalizzazione del colletto stesso. Lo *stent*, inoltre, reindirizza il flusso di sangue lungo l'arteria riducendo allo stesso tempo l'afflusso nella sacca aneurismatica – e quindi il rischio di rottura – e funge anche da *scaffold* per la re-endotelizzazione della parete arteriosa.

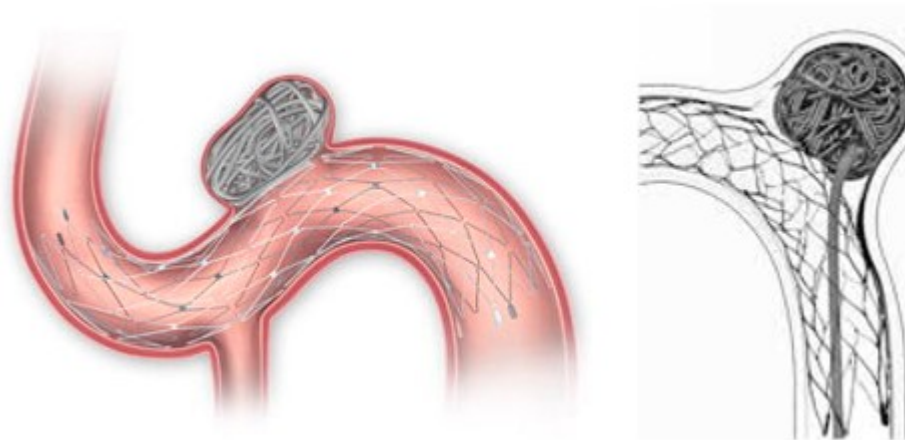


Figura 4.5. *Coiling assistito da stent*

Lo *stent* può essere di tipo *balloon expandable* (una volta collocato viene espanso in modo da aderire alla parete dell'arteria mediante il gonfiaggio di un palloncino al suo interno), oppure si possono impiegare i più recenti *stent* auto-espandibili realizzati con biomateriali a memoria di forma, che sono i più utilizzati: essi sono infatti abbastanza flessibili da seguire la curvatura del vaso di interesse.

L'utilizzo di un solo *stent*, posto attraverso l'arteria danneggiata, è sufficiente in caso di aneurismi dal colletto largo oppure di aneurismi che presentano la sacca decentrata dalla base della biforcazione: in questa ultima casistica, al fine di facilitare il *coiling*, è consigliabile

utilizzare i *barrel stent*, ossia *stent* auto-espandibili con la capacità di raggiungere la massima espansione nella loro porzione centrale, che sarà localizzata in corrispondenza della sacca (Figura 4.6).

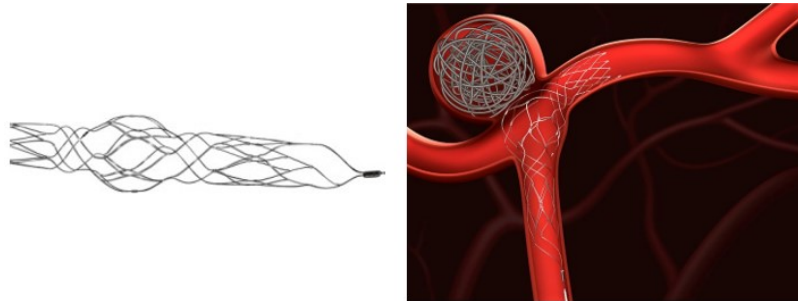


Figura 4.6. *Coiling di aneurisma decentrato su biforcazione mediante barrel stent*

Se la sacca aneurismatica è centrata, e quindi coinvolge entrambi i vasi della biforcazione, ma l'angolo della biforcazione non è acuto, può essere sufficiente il posizionamento di un secondo *stent* a forma di Y (Figura 4.7).



Figura 4.7. *Coiling di aneurisma centrato su biforcazione mediante doppio stent a Y*

Nelle casistiche in cui la sacca aneurismatica è centrata, e quindi coinvolge entrambi i vasi della biforcazione, ma l'angolo rispetto all'arteria afferente è acuto, non è sufficiente il posizionamento di due *stent* a forma di Y. La tecnica suggerita è la *waffle cone technique*: essa consiste nel posizionamento dello *stent* attraverso l'arteria afferente, con la sua porzione prossimale all'interno della stessa e con quella distale nel colletto dell'aneurisma, al fine di consentire la fuoriuscita del filo di platino e quindi la formazione del *coil* (Figura 4.8).

Prototipi come il *pCONus* (Figura 4.8 A) e il *PulseRider* (Figura 4.8 B) si basano su questa idea e vengono realizzati in Nitinol: essi sono in grado di ancorarsi al colletto dell'aneurisma e si possono utilizzare anche in caso di biforcazione con sacca centrata e angolo dei vasi laterali rispetto all'arteria afferente non acuto, al fine di migliorare la resa del *coiling* rispetto al semplice posizionamento di due *stent* a forma di Y.

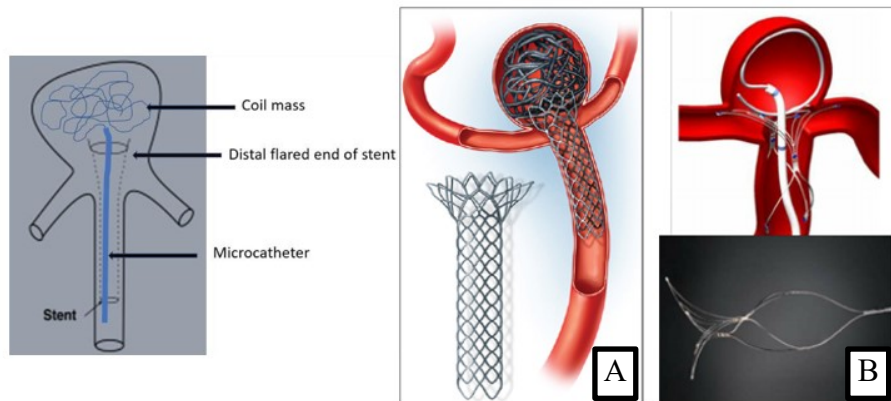


Figura 4.8. *Waffle cone technique. (A) Stent pCONus. (B) Stent PulseRider*

La tecnica *SAC* presenta però delle limitazioni in caso di aneurismi la cui sacca abbia già subito una rottura, in quanto la procedura prevede l'assunzione da parte del paziente di anticoagulanti per prevenire la trombosi in seguito al posizionamento dello *stent*: questo può recare complicanze a pazienti affetti da *SAH*, nei quali c'è il rischio di ulteriori emorragie nello spazio subaracnoideo [18,20,21].

4.1.4 *Diversori di flusso (flow diverter)*

L'introduzione delle protesi endovascolari a diversione di flusso, o *flow diverter*, ha rappresentato un ulteriore passo in avanti nella tecnologia dei dispositivi per il trattamento degli aneurismi (Figura 4.9). Si tratta di *stent* caratterizzati da bassa porosità, il cui scopo è la riduzione dello scambio emodinamico tra la sacca aneurismatica e l'arteria afferente; in tal modo si favorisce la formazione di neointima a livello endoluminale, grazie allo *scaffold* costituito dal dispositivo, e si promuove la trombosi dell'aneurisma.

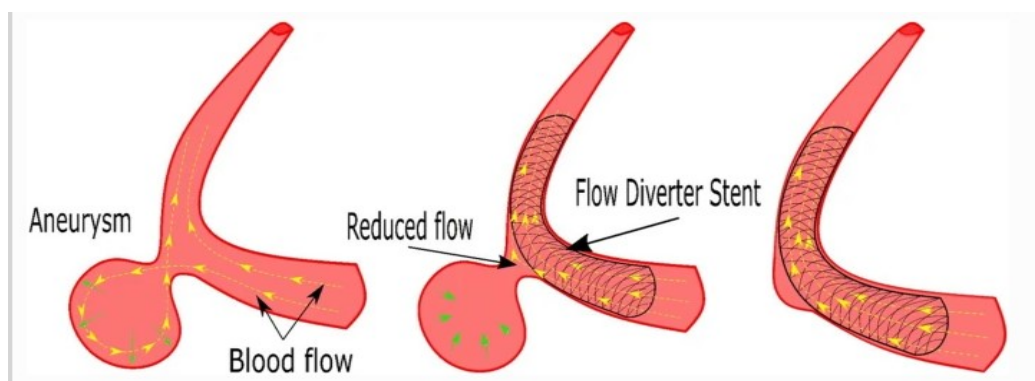


Figura 4.9. *Trattamento con flow diverter*

A differenza di quanto avviene nel *coiling* tradizionale, che prevede l'occlusione immediata dell'aneurisma, i *flow diverter* esercitano un'azione occludente protratta nel tempo, che può durare diversi mesi e richiede la somministrazione prolungata di una terapia anticoagulante per ridurre il rischio di ischemia durante il processo di occlusione. Permane un tasso di insuccesso

e mortalità non trascurabile per il rischio di rottura dell'aneurisma, perforazione dell'arteria durante il posizionamento e ischemia legata alla riduzione del calibro dell'arteria afferente. La diversione del flusso appare comunque promettente per il trattamento di aneurismi non rotti con anatomia complessa (fusiformi, dissecanti, con colletto largo, biforcati) dove il *coiling* o il *clipping* risultano difficili o impossibili da applicare; lo studio della sua efficacia nel tempo è tuttora in corso. La *FDA* approvò il primo dispositivo a diversione di flusso, il *Pipeline Embolization Device (PED, Medtronic/Covidien, California)*, nel 2013[17,21,22,23].

4.2 Aneurismi aortici

Gli aneurismi che si sviluppano lungo l'aorta sono estremamente pericolosi, in quanto interessano l'arteria principale e maggiormente sollecitata dell'apparato cardiovascolare; un'emorragia in questa sede risulta quasi sempre fatale in brevissimo tempo. L'aorta presenta pareti spesse e robuste, in grado di sopportare l'elevata pressione esercitata dall'attività cardiaca, e distensibili, per smorzare le pulsazioni del flusso generate dalle contrazioni ventricolari grazie alla loro elasticità. Quando, per svariati motivi (invecchiamento, ipertensione, aterosclerosi, danni da fumo, patologie polmonari ostruttive croniche), le pareti dell'arteria si induriscono o si indeboliscono, esse diventano soggette a instabilità elastiche che possono provocare la formazione dell'aneurisma.

Gli aneurismi dell'aorta, in base alla loro localizzazione, si distinguono in:

- **aneurisma dell'aorta toracica (TAA):** comprende tutti i casi di aneurismi che interessano un punto qualsiasi dell'aorta toracica (aorta ascendente, arco aortico, aorta discendente fino al diaframma). Quando è interessato il primissimo tratto dell'aorta ascendente, subito dopo il ventricolo sinistro, con il coinvolgimento anche della valvola aortica, si parla di **aneurisma della radice aortica:** in questo caso, l'intervento di solito prevede la rimozione della valvola aortica e di parte dell'aorta e la loro sostituzione con una valvola meccanica e un innesto artificiale
- **aneurisma dell'aorta addominale (AAA):** comprende tutti i casi di aneurisma localizzato in un punto qualsiasi dell'aorta addominale

I più comuni sono gli aneurismi dell'aorta addominale, a causa del minor spessore della sua tonaca muscolare rispetto al tratto toracico (Figura 4.10).

Si tratta di una patologia molto grave, con un tasso di mortalità in caso di rottura del 70-90%. Il quadro è aggravato dal fatto che gli aneurismi spesso sono asintomatici fino alla dissezione dell'aorta, evento che spesso si rivela fatale se non immediatamente trattato in chirurgia d'urgenza. La decisione di intervenire su un aneurisma aortico si basa sulla valutazione dell'insieme dei rischi, ossia quelli connessi all'intervento stesso e al rischio di rottura, sull'aspettativa di vita del paziente e sulla decisione del paziente stesso [8].

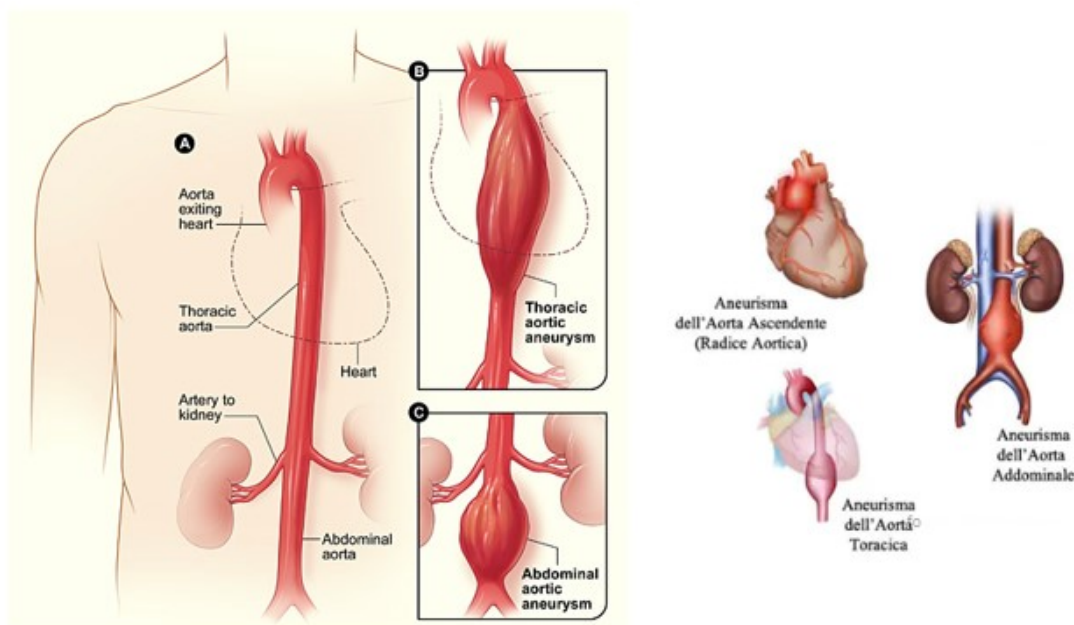


Figura 4.10. (A) Aorta toracica e addominale. (B) Aneurisma dell'aorta toracica. (C) Aneurisma dell'aorta addominale

Il fattore di rischio determinante per l'eventualità della rottura è il diametro dell'aneurisma: il rischio è trascurabile se il diametro è < 4 cm, mentre raggiunge il 30-50% ogni anno per aneurismi più grandi di 8 cm (dati da studi su follow-up di 5 anni, Tabella 4.1) [24].

Dimensioni dell'aneurisma (cm)	Rischio annuale di rottura (%/anno)
< 4	0
4 – 5	0,5 – 5
5 – 6	3 – 15
6 – 7	10 – 20
7 – 8	20 – 40
> 8	30 – 50

Tabella 4.1. Dimensioni dell'aneurisma e rischio di rottura

Secondo uno studio condotto in Svezia, la frequenza della formazione degli aneurismi dell'aorta addominale è molto maggiore negli uomini, che costituiscono l'83% del campione analizzato; tuttavia, il rischio di rottura dell'aneurisma è quattro volte più elevato nelle donne, nelle quali tende a rompersi a un diametro più piccolo. Pertanto, la Società di Chirurgia Vascolare raccomanda l'intervento con un rischio operatorio accettabile per dimensioni maggiori di 5,5 cm per gli uomini e 5 – 5,4 cm per le donne, in caso di AAA rotti o integri ma sintomatici [25].

4.2.1 Approccio chirurgico a cielo aperto

La tecnica tradizionale per il trattamento degli aneurismi dell'aorta è la chirurgia a cielo aperto.

Per quanto riguarda l'aorta addominale, l'approccio più utilizzato prevede l'accesso transperitoneale: si effettua un taglio sulla linea mediana dallo xifoide alla sinfisi pubica, con successivo spostamento del colon trasverso e dell'intestino tenue per praticare l'incisione peritoneale in modo da esporre l'aneurisma. Si sceglie poi un innesto protesico di dimensioni appropriate, generalmente in politetrafluoroetilene (PTFE) o in Dacron lavorato, trattato in modo da non richiedere il *preclotting* (immersione nel sangue del paziente per riempire con coaguli gli interstizi del materiale).

Si esegue poi il clampaggio dell'aorta sotto le arterie renali e delle arterie iliache comuni, previo trattamento anticoagulante con eparina per ridurre il rischio di trombosi degli arti inferiori.

L'aneurisma viene poi aperto longitudinalmente lungo la sua superficie anteriore e viene praticata un'incisione orizzontale sotto il colletto (il colletto prossimale dell'AAA è definito come il tratto di aorta di calibro normale tra l'arteria renale inferiore e l'inizio dell'aneurisma, mentre il colletto distale è il tratto di aorta di calibro normale compreso tra la fine dell'aneurisma e la biforcazione aortica); se l'aneurisma non coinvolge le arterie iliache, viene utilizzato un innesto tubolare tra l'aorta prossimale e la biforcazione aortica, mentre se anche le arterie iliache sono aneurismatiche viene utilizzato un innesto biforcuto. Subito dopo, il flusso viene sbloccato e il sacco aneurismatico viene tagliato e suturato per coprire l'innesto, fornendo una barriera tissutale naturale sulla protesi; l'intestino viene riportato alla sua posizione anatomica e la ferita viene chiusa (Figura 4.11).

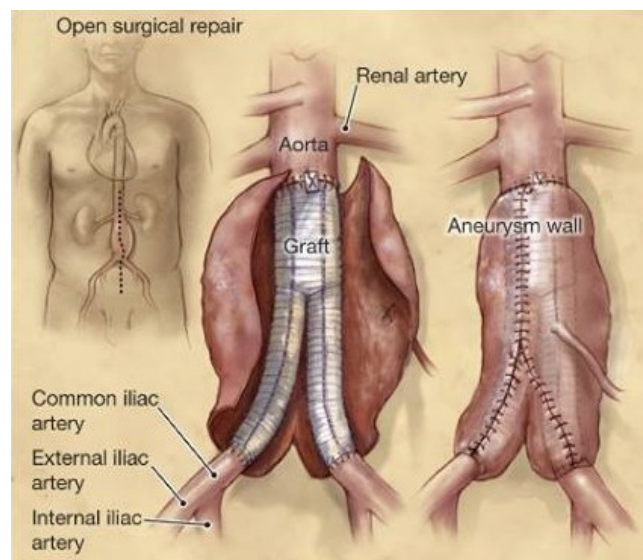


Figura 4.11. Chirurgia a cielo aperto dell'aorta addominale

In alternativa, si può optare per l'approccio retroperitoneale, una tecnica meno dolorosa che utilizza un'incisione sul fianco e richiede minore esposizione e manipolazione intestinale, con conseguente diminuzione della durata dell'intervento e della degenza. Questo metodo consente di ridurre le complicanze polmonari postoperatorie, ma non è supportato da ulteriori studi e quindi viene scelto solo in caso di pazienti con importanti compromissioni cardiache e

respiratorie, con uno stoma della parete addominale e con più aderenze addominali [26].

Per gli aneurismi dell'aorta toracica, il tipo di accesso varia con la localizzazione. Per gli aneurismi dell'aorta ascendente o dell'arco aortico, si pratica un'ampia incisione attraverso lo sterno (sternotomia mediana); in caso di coinvolgimento della valvola aortica, questa può essere riparata o sostituita durante la procedura. Per gli aneurismi dell'aorta discendente, l'incisione può essere praticata dal dorso fino a sotto la scapola aggirando la gabbia toracica, oppure subito sotto la mammella (toracotomia) [27].

Ulteriori specificità riguardano le modalità di esecuzione quando l'aneurisma coinvolge ad esempio le arterie celiache, mesenteriche o renali. In questi casi, la protesi può prevedere diramazioni o by-pass (Figura 4.12).

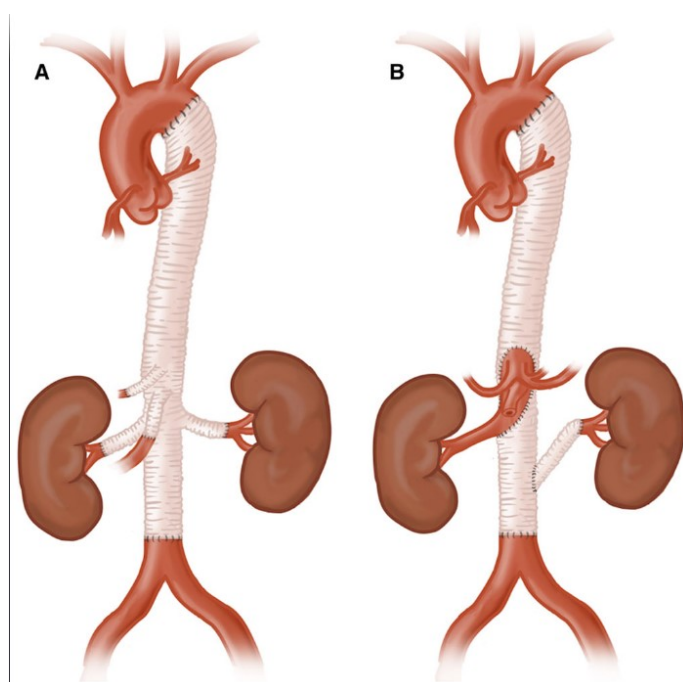


Figura 4.12. Chirurgia a cielo aperto dell'aorta toracoaddominale. (A) Innesto con ramificazioni verso le arterie celiache, mesenteriche e renali. (B) Innesto aortico comprendente l'arteria celiaca, mesenterica, renale destra e un by-pass renale sinistro

4.2.2 Approccio endovascolare

Il trattamento endovascolare o *EVAR* (*Endovascular Aneurysm Repair*), introdotto nei primi anni '90, si è rapidamente diffuso fino a diventare la scelta primaria per gli aneurismi aortici, data la sua minor invasività, mortalità perioperatoria e assenza dei rischi legati al clampaggio dell'aorta; anche il paziente beneficia di vantaggi quali minore stress e minime alterazioni delle funzionalità cardiache, polmonari e gastrointestinali. Il maggior tasso di sopravvivenza iniziale dei pazienti trattati con *EVAR* rispetto a quelli operati a cielo aperto tende a ridursi nel tempo a causa di complicanze che insorgono durante il follow-up (stenosi o occlusione, torsione, rottura o migrazione dello *stent*, persistenza di flusso ematico nel sacco aneurismatico o *endoleak*) e

che possono comportare la necessità di re-intervento in misura superiore rispetto alla chirurgia a cielo aperto, con eventuale necessità di espantare lo *stent* ed effettuare un intervento tradizionale. Tuttavia, l'approccio mininvasivo consente di intervenire su un numero di pazienti che non sarebbero operabili a cielo aperto. La presenza di placche aterosclerotiche è un ulteriore fattore di rischio in quanto, oltre a provocare l'infragilimento della parete vascolare, riduce il calibro del vaso ostacolando l'avanzamento del catetere di rilascio.

Come visto per gli aneurismi intracranici, il trattamento endovascolare consiste nell'isolamento dell'aneurisma dal flusso ematico mediante la collocazione di una endoprotesi, la cui conformazione dipende dalla localizzazione dell'aneurisma in rapporto con la presenza di diramazioni lungo l'arteria [28,29].

4.2.2.1 Applicazione dell'EVAR ad aneurismi dell'aorta addominale

L'applicabilità dell'*EVAR* è limitata da fattori anatomici. Per consentire un ottimale posizionamento del catetere, il colletto aortico dovrebbe essere lungo almeno 10-15 mm con un diametro < 32 mm e l'aneurisma dovrebbe formare un angolo minore di 60°, oltre a essere esente da trombi estesi. Anche una forma del colletto conica o a cono rovesciato introduce maggiori difficoltà rispetto a una morfologia a cilindro (Figura 4.13).

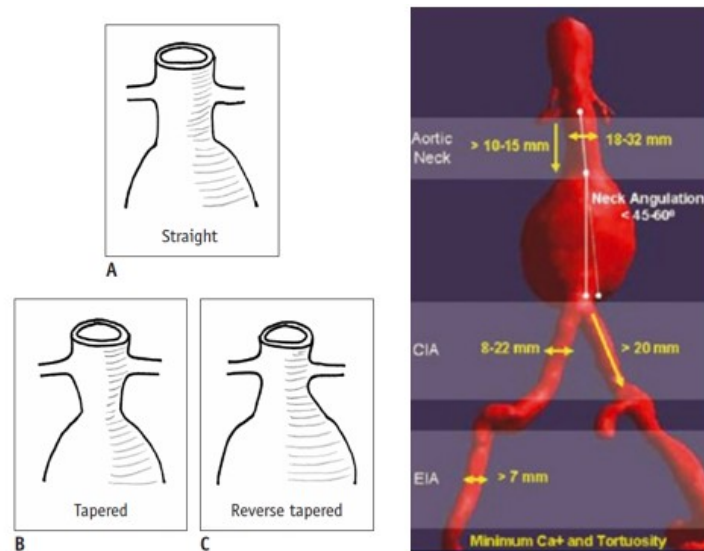


Figura 4.13. *A sinistra, forma del colletto: (A) Cilindrico. (B) Conico. (C) Conico rovesciato. A destra, misure anatomiche ottimali per l'applicazione dell'EVAR*

Nel caso dell'aorta addominale, l'aneurisma può essere infrarenale (al di sotto delle arterie renali), iuxtarenale (al livello delle arterie renali) o soprarenale (al di sopra delle arterie renali). Normalmente, le endoprotesi per gli aneurismi dell'aorta addominale presentano una biforcazione che entra nelle arterie iliache comuni. Ne esistono alcune varianti, che si differenziano in base al punto di ancoraggio della protesi alla parete dell'aorta e alle caratteristiche della struttura e del rivestimento dello *stent*.

Per quanto riguarda il punto di fissaggio, gli *stent* si distinguono in soprarenali e infrarenali. Nei primi, l'attacco avviene al di sopra delle arterie renali mediante fili uncinati scoperti che sporgono dalla parte superiore dello *stent* (Figura 4.14 A, B e C). Gli infrarenali si fissano al di sotto delle arterie renali alla parete dell'aorta mediante uncini che escono dalla superficie del rivestimento (Figura 4.14 E). In generale, i dispositivi con fissaggio soprarenale sono raccomandati in presenza di anatomia complessa del tratto aneurismatico, come ad esempio colletto corto e angolato, presenza di trombi e calcificazioni e colletto a cono rovesciato. Le protesi con fissaggio infrarenale sono più adatte nei casi anatomicamente favorevoli (Figura 4.13 a destra).

Per quanto riguarda la struttura della protesi, si possono distinguere dispositivi provvisti di esoscheletro (Figura 4.14 A, B e E), nei quali il rivestimento in tessuto polimerico è sottostante alla rete metallica, e dispositivi provvisti di endoscheletro (Figura 4.14 C e D), nei quali il rivestimento polimerico è esterno rispetto alla rete metallica. Questi ultimi mostrano un effetto minore sull'incremento di rigidità della parete vascolare, riducendo quindi il rischio di danni agli organi collegati all'aumento di pressione [25,30].

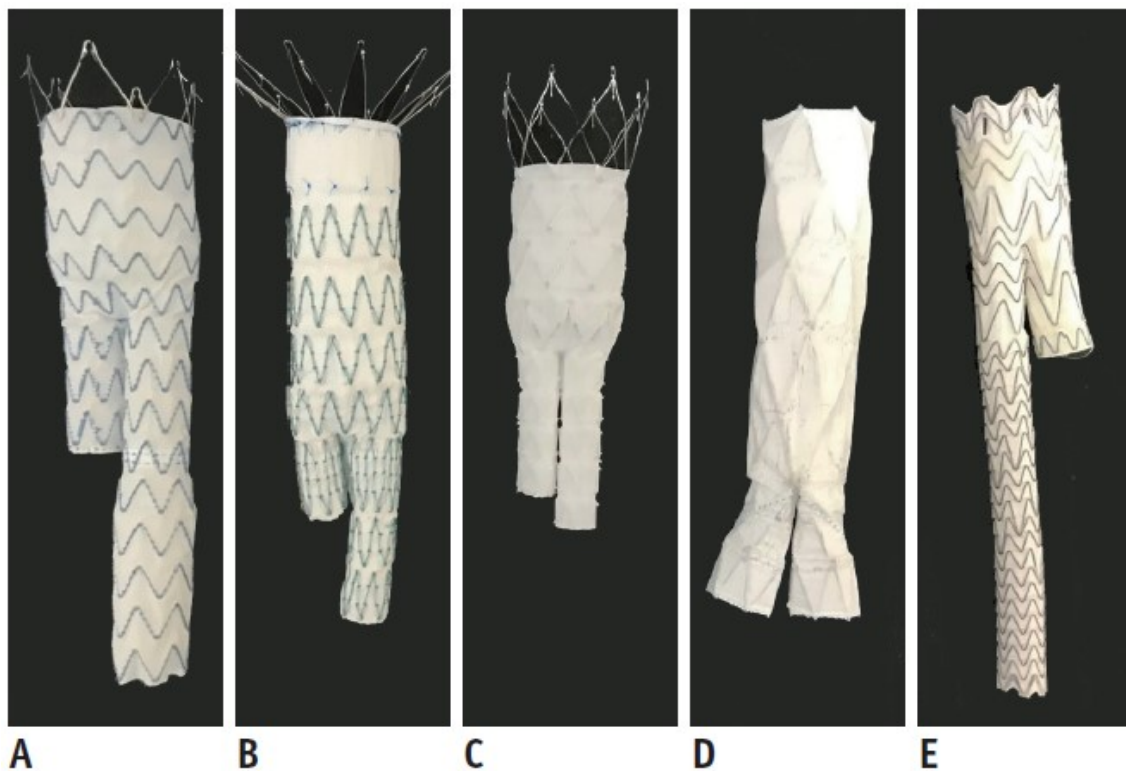


Figura 4.14. A, B, C: endoprotesi con fissaggio soprarenale; D: endoprotesi senza uncini fissatori; E: endoprotesi infrarenale con uncini di fissaggio collocati sul rivestimento. A, B, E sono provviste di esoscheletro; C e D presentano endoscheletro

Normalmente il posizionamento della protesi avviene in anestesia generale o locale, per via percutanea tramite accesso attraverso l'arteria femorale; tale approccio è stato reso possibile

grazie alle ridotte dimensioni dei nuovi dispositivi, diminuendo così di molto le complicanze che si riscontravano con le prime applicazioni che richiedevano l'esposizione dell'arteria. La procedura avviene con imaging intraprocedurale, in genere tramite angiografia, e richiede operatori molto esperti. L'accesso attraverso il quale avviene il posizionamento è denominato omolaterale, mentre quello per il posizionamento della seconda estensione iliaca prende il nome di controlaterale (Figura 4.15).

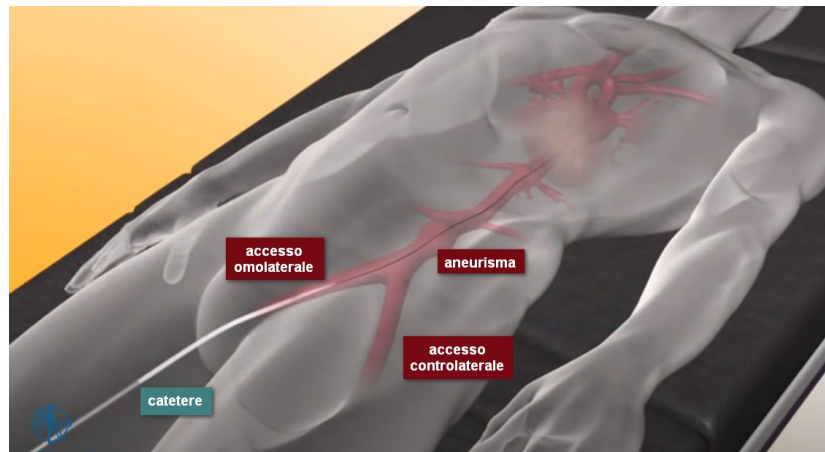


Figura 4.15. Vie di accesso per l'introduzione dei cateteri di rilascio delle endoprotesi

Le protesi sono in genere modulari, costituite da due o tre parti a seconda della tipologia e del posizionamento richiesto: normalmente si ha un corpo principale biforcuto, che viene introdotto tramite l'accesso omolaterale sotto guida fluoroscopica, in cui viene in seguito inserita l'estensione controlaterale. Più in dettaglio, tramite il sito omolaterale si fa avanzare il filo guida per il catetere portante la protesi biforcata, fino a raggiungere il punto di rilascio, che viene identificato attraverso appositi marcatori radio-opachi posti all'estremità prossimale del tessuto di rivestimento dello *stent* (Figura 4.16 A). Altri marcatori identificano il punto in cui il flusso ematico nella protesi si biforca e la posizione del collegamento tra la branca controlaterale e l'estensione iliaca controlaterale. Il corretto posizionamento della protesi viene verificato tramite angiografia. Una volta posizionata la protesi, il catetere viene represso e lo *stent* si allarga, con gli uncini in posizione prossimale che si agganciano alla parete dell'arteria.

Successivamente, l'estensione iliaca viene inserita mediante catetere tramite l'accesso controlaterale fino a inserirsi nel corrispondente innesto della protesi biforcata già in posizione; l'allineamento avviene tramite i marcatori radio-opachi (Figura 4.16 B).

Quando il catetere viene represso, lo *stent* si dilata fino alla dimensione finale se è del tipo *self-expandable* (a memoria di forma), oppure viene allargato mediante il palloncino nel caso degli *stent balloon-expandable*. Il fissaggio definitivo degli uncini dello *stent* alle pareti delle arterie avviene mediante un palloncino che viene inserito nella protesi attraverso gli stessi punti di accesso, fatto avanzare fino all'estremità prossimale e gonfiato in modo da allargare ulteriormente l'estremità dello *stent* comprimendolo contro la parete; allo stesso modo vengono

fissate le estremità distali alle arterie iliache.

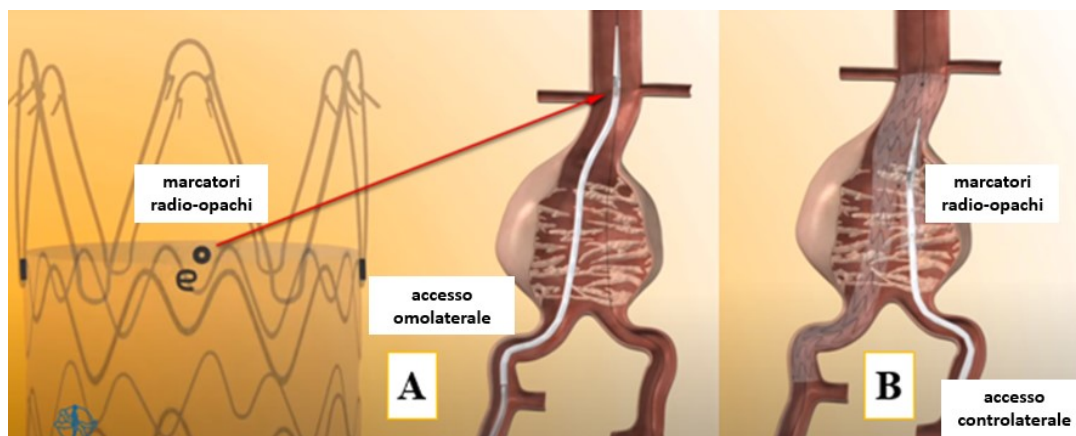


Figura 4.16. (A) Marcatori radio-opachi per l'identificazione del punto di ancoraggio prossimale. (B) Estensione iliaca controlaterale e relativi marcatori radio-opachi del punto di innesto

Anatomie più complesse, che coinvolgono ad esempio le arterie renali o mesenteriche, possono richiedere protesi modificate con fenestrature (*Fenestrated EVAR* o *FEVAR*) o ramificazioni (*Branched EVAR* o *BEVAR*) in corrispondenza delle arterie che altrimenti sarebbero occluse dalla protesi: le prime sono aperture rinforzate con inserti in Nitinol praticate nel rivestimento dell'endoprotesi, le seconde sono ramificazioni laterali direzionali che entrano nei vasi interessati (Figura 4.17 A, B e C).

In caso di aneurismi soprarenali, in alternativa agli *stent* fenestrati o ramificati, per mantenere la perfusione delle arterie renali e mesenteriche è possibile ricorrere a varianti note come *snorkel* o *chimney* (Figura 4.17 D). Si tratta di endoprotesi parallele, collocate partendo dall'estremità craniale, che vengono impiantate in posizione adiacente allo *stent* principale allo scopo di consentire il normale flusso ematico nelle arterie laterali occluse da esso. Un'altra metodologia, denominata *periscope*, prevede lo *stent* parallelo a partire dall'estremità caudale (Figura 4.17 E).

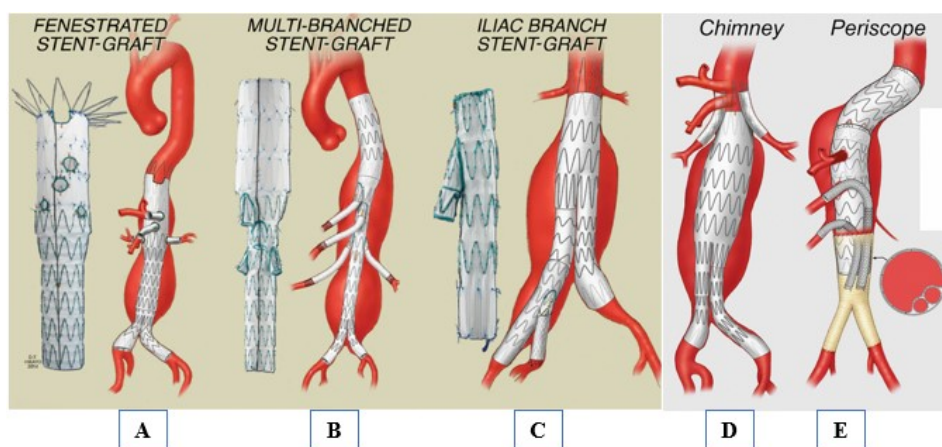


Figura 4.17. Endoprotesi per anatomie complesse con fenestrature (A), ramificazioni (B e C), e *stent* paralleli (D ed E).

Ulteriori difficoltà legate ad anatomie complesse possono rendere necessarie altre operazioni accessorie quali ad esempio l'esecuzione di by-pass, che consentono di ripristinare la perfusione in vasi che non possono essere mantenuti pervi, oppure l'angioplastica delle stenosi degli assi iliaci di accesso [31,32,33].

4.2.2.2 Applicazione dell'EVAR ad aneurismi dell'aorta toracica (TEVAR)

La chirurgia tradizionale per le patologie dell'aorta toracica è una procedura estremamente invasiva e ad alto rischio, che comporta un'ampia toracotomia spesso associata a frenolaparotomia. Dal momento che le patologie dell'aorta toracica riguardano spesso persone in età avanzata, molti pazienti non possono essere operati per il rischio eccessivo di disfunzioni cardiocircolatorie e respiratorie. L'introduzione della chirurgia endovascolare toracica (*Thoracic Endo-Vascular Aortic Repair* o *TEVAR*, Figura 4.18), a partire dal 1992 con un trial clinico condotto a Stanford, ha reso possibile la cura di pazienti ad alto rischio con riduzione della mortalità e morbilità.

Per il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta toracica valgono le stesse considerazioni generali viste per il caso dell'*EVAR* dell'aorta addominale. Le criticità specifiche riguardano principalmente il coinvolgimento più o meno esteso dell'arco aortico, per il quale può rendersi necessaria la rivascularizzazione chirurgica dell'arteria succlavia tramite by-pass carotido-succlavio o trasposizione succlavio-carotidea, in modo da estendere all'arco aortico la copertura dello *stent*.

In caso di dissezione aortica, l'obiettivo dell'intervento è l'esclusione del falso lume inducendone la trombosi completa. In tutti i casi è fondamentale il ruolo dell'imaging per la conoscenza della lesione e dell'anatomia dei tessuti interessati [34].

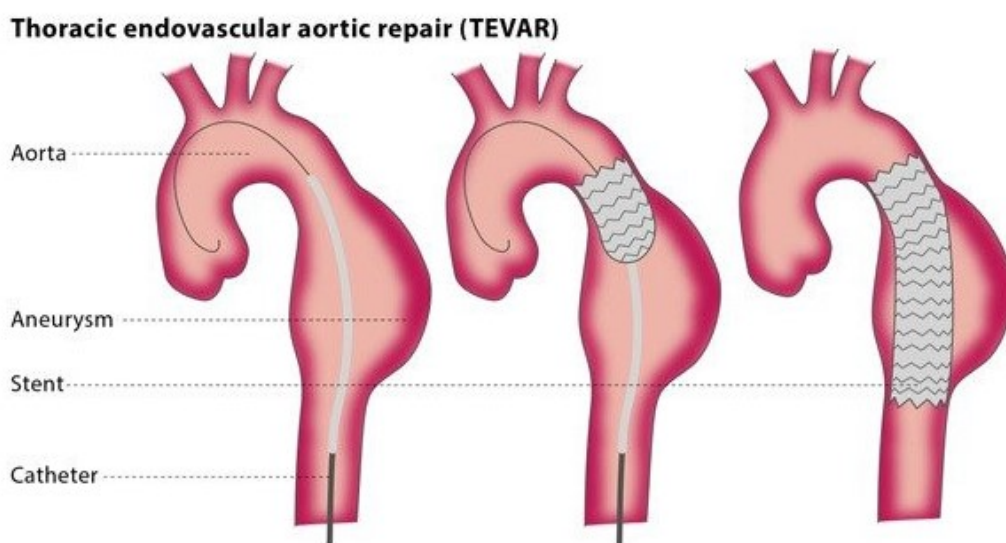


Figura 4.18. Endoprotesi per aneurismi dell'aorta toracica.

4.2.2.3 Complicazioni

A seguito dell'impianto dell'endoprotesi possono verificarsi svariate complicanze più o meno gravi, alcune delle quali richiedono il re-intervento. Le più frequenti sono lesioni a carico del sito di accesso vascolare (ematomi, infezioni, cisti linfatiche, trombosi, dissezioni, pseudoaneurismi), infezioni della protesi che possono in alcuni casi portare a sepsi e a decesso, complicanze ischemiche, occlusioni di tratti della protesi, collocazione errata, sindrome post-impianto (risposta infiammatoria) e migrazione dello *stent*.

La complicanza più comune, che si verifica con un'incidenza fino al 25% durante il decorso post-operatorio, è nota come *endoleak*: si tratta della persistenza di un flusso ematico residuale nella sacca aneurismatica, con o senza aumento della pressione, tra l'endoprotesi e la parete arteriosa nativa, che può determinare insuccesso dell'intervento, crescita dell'aneurisma e rottura dello stesso. Gli *endoleak* vengono classificati in cinque tipologie, in base alla provenienza della perfusione nella sacca, come riportato in Tabella 4.2 e in Figura 4.19.

Tipo	Sottotipo	Origine del flusso
I	a	Attacco prossimale
	b	Attacco distale
II	a	Una sola arteria collaterale
	b	Più arterie collaterali
III	a	Separazione di componenti dell'endoprotesi
	b	Rottura o lesione del rivestimento dello <i>stent</i>
IV		Perdita attraverso porosità del rivestimento
V		Endotensione senza flusso ematico

Tabella 4.2. *Tipi di endoleak*

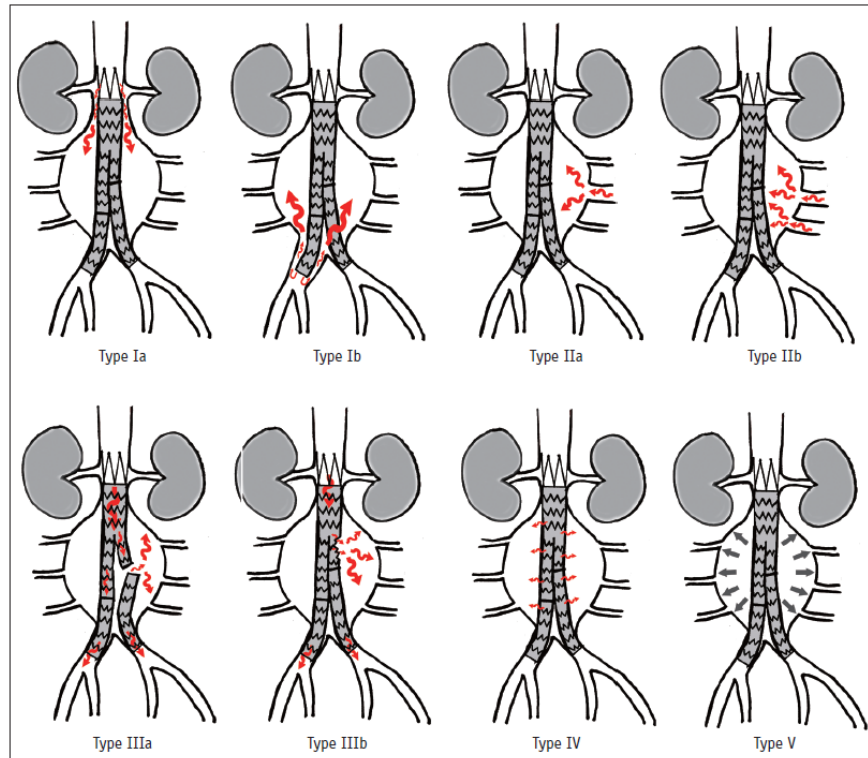


Figura 4.19. *Tipi di endoleak (descrizione in Tabella 4.2)*

Gli *endoleak*, a seconda dell'entità della perdita, sono la causa più frequente di re-intervento dopo *EVAR*. Essi possono richiedere ulteriori trattamenti endovascolari come, ad esempio, l'introduzione di palloni per il rinforzo dell'attacco nel caso del tipo Ia, per il quale a volte si procede a un'embolizzazione con agenti embolizzanti (colla chirurgica, spirali metalliche, farmaci ecc). Altri interventi prevedono, ad esempio, il posizionamento di *stent* aggiuntivi o l'applicazione di tecniche *chimney* o innesti per riconnettere la branca della protesi interrotta nel caso dell'*endoleak* tipo IIIa [30].

5 Tecnologie innovative per le protesi endovascolari

5.1 Modellazione matematica e computazionale

Le strategie per la cura degli aneurismi si basano anche sul monitoraggio degli stessi per quantificare il rischio di rottura, che può risultare fatale. Analizzando i dati relativi all'emodinamica e la geometria dell'aneurisma del paziente, è possibile ricorrere alla fluidodinamica computazionale (CFD) per valutare l'eventuale rischio di complicanze, in particolare la rottura. Per tale analisi ci si avvale di strumenti informatici analoghi a quelli normalmente impiegati in altri settori dell'ingegneria, quali il software di modellazione CAD 3D *SolidWorks*, per generare un modello in 3D della geometria dell'aneurisma e dei tratti di aorta interessati (Figura 5.1).

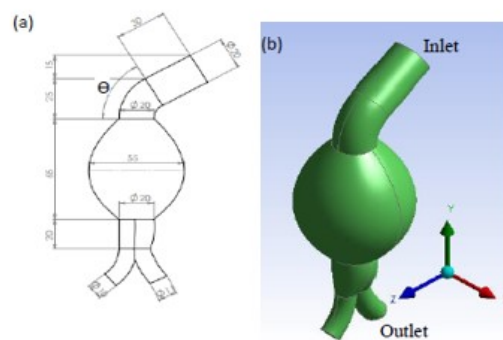


Figura 5.1. Modello 3D di un aneurisma dell'aorta addominale generato con *SolidWorks*

Grazie a programmi di fluidodinamica computazionale come *Ansys Fluent* è possibile simulare il flusso ematico nella regione interessata sulla base delle equazioni che lo governano, come ad esempio quelle di Navier-Stokes, impostando nel software i parametri necessari (Figure 5.2 e 5.3).

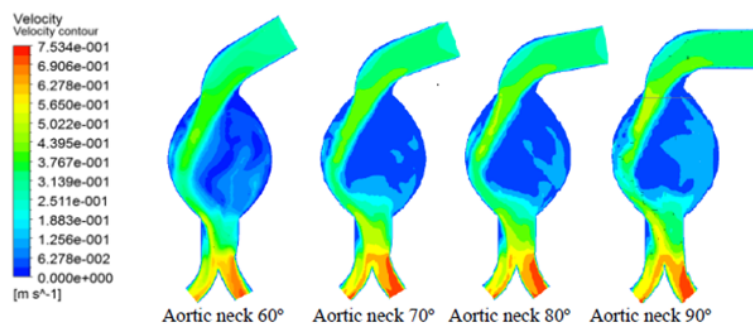


Figura 5.2. Profili di velocità al variare dell'angolo del colletto aortico ottenuti mediante CFD con *Ansys Fluent*

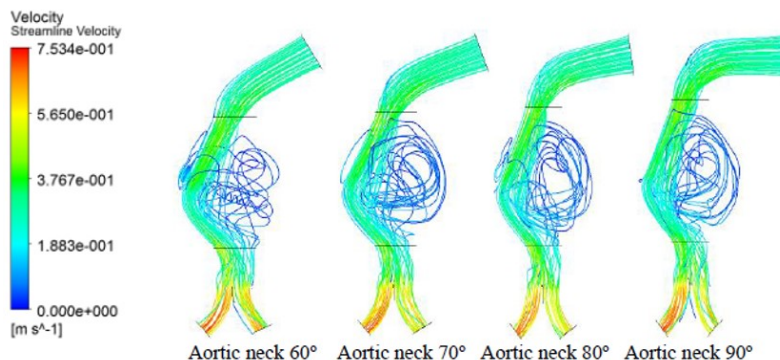


Figura 5.3. Linee di flusso all'interno della sacca aneurismatica al variare dell'angolo del colletto aortico ottenuti mediante CFD con Ansys Fluent

La fluidodinamica computazionale consente anche di prevedere l'eventuale distacco di coaguli, mediante l'analisi dei vortici che si creano nelle zone in cui il flusso ematico passa da laminare a disturbato. Essa è utile anche in caso di aneurismi multipli per l'analisi delle variazioni del flusso ematico in un aneurisma distale a seguito dell'intervento su quello prossimale, anche in questo caso prevedendo in anticipo l'insorgere di un rischio di rottura a causa di queste variazioni del flusso.

L'analisi a elementi finiti delle pareti vascolari, con programmi *FEA* come *Catia V5*, consente poi di simulare la risposta alle sollecitazioni esercitate dal sangue e quindi di generare diagrammi a colori degli sforzi applicati alla parete dei tratti sani del vaso e dell'aneurisma (Figura 5.4); in tal modo si può prevedere l'eventuale rischio di rottura conseguente al raggiungimento da parte della tensione parietale di valori prossimi al limite di rottura per il tessuto interessato.

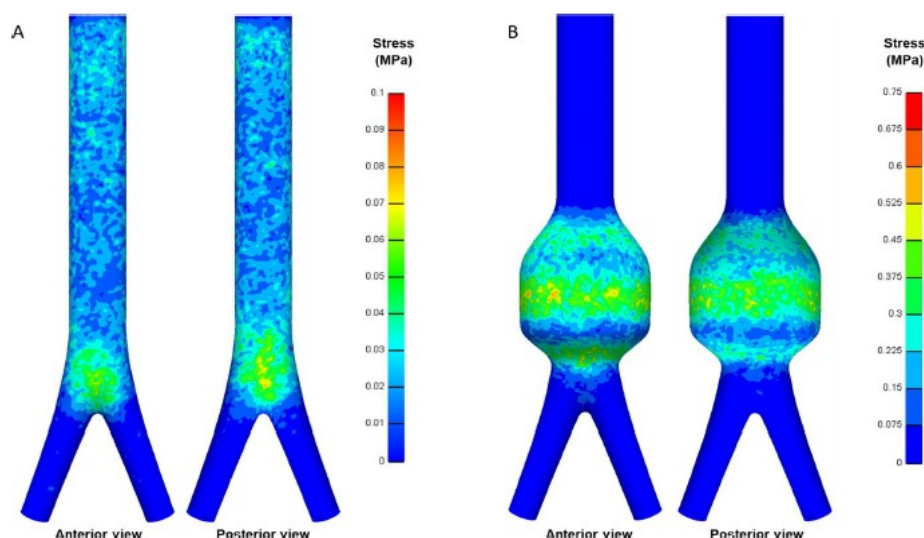


Figura 5.4. Simulazione in *Catia V5* delle tensioni parietali di un'aorta normale (A) e una aneurismatica (B). Nel tratto sano i valori di tensione simulati sono molto inferiori al limite di rottura, fissato a 1 MPa. Nella sacca, invece, il picco massimo di tensione parietale raggiunge il valore di 0,75 MPa in un punto nei pressi del centro, vicino al valore limite di rottura di 1 MPa.

Con queste tecniche è possibile una valutazione sull'opportunità di intervenire o di attendere in base ai rischi connessi sia alla rottura, sia all'intervento [35,36,37].

5.2 Nanosensori per il monitoraggio wireless degli aneurismi intracranici

Con l'obiettivo di ridurre le procedure di follow-up a seguito dell'impianto di un *flow-diverter* per il trattamento di un aneurisma intracranico, è in fase di sperimentazione presso il *Georgia Tech's Institute for Electronics and Nanotechnology* un nanosensore integrato direttamente nello *stent flow-diverter*, per ottenere un monitoraggio attivo del flusso sanguigno e consentire un controllo in tempo reale della funzionalità del *flow-diverter* stesso (Figura 5.5).

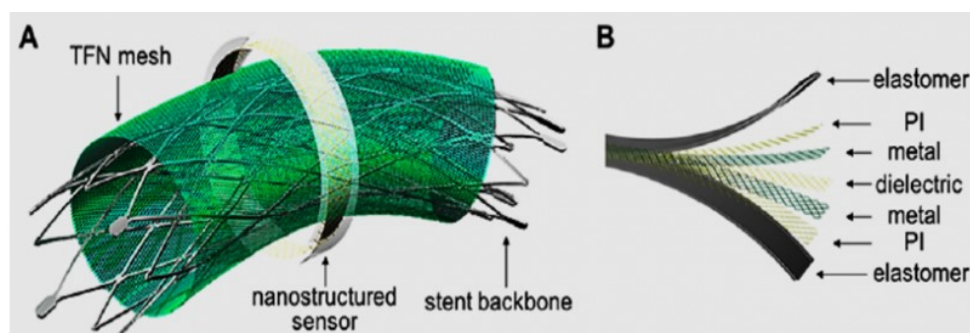


Figura 5.5. (A) Sensore di flusso integrato nel flow diverter in Nitinol (TFN, Thin Film Nitinol).
(B) Struttura del sensore capacitivo di flusso.

Il sensore, di tipo capacitivo, è un condensatore a facce parallele, costituito da due armature metalliche racchiuse tra due strati di biopolimero (poliimmide) e di elastomero, in grado di misurare il gradiente di pressione del flusso sanguigno che entra nella sacca aneurismatica. Al passaggio del sangue nel *flow diverter*, una membrana integrata nella parete dello *stent* subisce una deformazione inversamente proporzionale alla distanza delle due armature metalliche parallele del sensore, determinando una variazione capacitiva che viene misurata. Grazie alla memoria di forma del Nitinol ultrasottile (TFN, Thin Film Nitinol) con cui è fabbricato lo *stent*, il sensore di dimensioni nanometriche inserito nel *flow diverter* sopporta la compressione durante l'inserimento del microcatetere per poi espandersi senza danni durante il rilascio una volta in posizione, a livello del colletto aneurismatico. Il sensore è ancora in una fase sperimentale in vitro, ma una volta in produzione consentirà il monitoraggio continuativo del flusso sanguigno nell'aneurisma, direttamente in ambulatorio o a casa del paziente, con evidenti vantaggi sul follow-up post-operatorio [38].

5.3 Stampa 3D di modelli vascolari e *stent patient-specific*

Le tecniche di stampa 3D sulla base dei dati ottenuti da imaging tomografico consentono la realizzazione di precisi modelli reali in polimero del tratto vascolare interessato dall'alterazione patologica (Figura 5.6); la stampa 3D di tali modelli consente la produzione di *stent* a memoria di forma personalizzati con una precisione molto maggiore rispetto alla tecnica di produzione tradizionale, soprattutto in presenza di anatomie aneurismatiche complesse con ramificazioni o angoli sfavorevoli. Tale tecnica è attualmente in uso presso l'ospedale S. Bortolo di Vicenza in collaborazione con la Clinica Universitaria di Padova [39,40].



Figura 5.6. Modelli stampati in 3D di tratti dell'apparato cardiovascolare di un paziente affetto da aneurismi

In un recente lavoro di tesi di master presso l'Università di Twente è stata indagata la possibilità di stampare in 3D anche *stent* endovascolari personalizzati, con l'obiettivo di migliorare la tenuta degli ancoraggi rispetto agli attuali *stent*, al fine di prevenire complicanze come gli *endoleak* di tipo I. Sono stati realizzati modelli 3D dell'aorta di 39 pazienti, 5 dei quali sono stati selezionati per la stampa 3D degli *stent*. Le aorte sono state stampate in *Agilus30*, un fotopolimero stampabile con proprietà (modulo di Young, flessibilità e distensibilità) simili a quelle della parete aortica, con uno spessore di parete di 2 mm. Gli *stent* sono stati stampati usando due filamenti per stampa, *NinjaFlex* (elastomero termoplastico) e *Cheetah* (poliuretano), scelti per testarne le proprietà (flessibilità, autoespandibilità, stampabilità in forme complesse, capacità di ancoraggio alla parete aortica) in confronto con le endoprotesi attuali in Nitinol con rivestimento polimerico. I risultati evidenziano che le endoprotesi personalizzate consentono potenzialmente una migliore sigillatura; tuttavia, la ricerca è agli inizi e i materiali utilizzati per la stampa 3D degli *stent* non sono ancora confrontabili con quelli attuali e quindi sono necessarie ulteriori ricerche [41].

CONCLUSIONI

Nonostante i grandi progressi ottenuti dalla ricerca biomedica e dalla chirurgia vascolare, il trattamento degli aneurismi rimane una sfida molto difficile per diversi motivi, in particolare per il carattere quasi sempre asintomatico che porta in molti casi a scoprire la presenza della patologia in circostanze del tutto casuali, in occasione di indagini diagnostiche effettuate per altri motivi.

Questa situazione rende gli aneurismi particolarmente insidiosi e ne spiega anche il tasso di mortalità preoccupante. L'intervento chirurgico in elezione presenta percentuali di successo elevate e una buona sopravvivenza, pur necessitando un monitoraggio continuo; tuttavia, l'evento di rottura determina la morte di molti pazienti prima dell'arrivo in ospedale e, nel caso degli aneurismi cerebrali, comporta un'elevata incidenza di disabilità più o meno gravi nei sopravvissuti. Sono quindi importanti le tecniche mininvasive di chirurgia endovascolare (*EVAR*), ormai largamente diffuse, il cui successo dipende fortemente dalla qualità dei materiali impiegati per le endoprotesi, dalle tecniche di imaging intraprocedurale e dalla loro minore invasività e rischio perioperatorio.

Per questo motivo, la ricerca in questo settore è fondamentale e il ruolo dell'ingegneria biomedica assume un'importanza crescente. L'evoluzione del settore dei biomateriali consente la realizzazione di protesi sempre più biocompatibili e personalizzate sull'anatomia del paziente; ciò permette di minimizzare i rischi di *endoleak* e degradazione, migrazione o rottura della protesi.

Molto rilevante è anche l'insieme delle tecnologie connesse al monitoraggio delle condizioni dell'aneurisma, come lo studio fluidodinamico computazionale, sia per valutare il rischio di rottura delle arterie prima dell'intervento, sia per il follow-up post-operatorio monitorando il flusso sanguigno.

Sotto questo aspetto, le prospettive più interessanti per il futuro riguardano lo studio di nuovi biomateriali a memoria di forma in grado di essere stampati in 3D, per una personalizzazione sempre più precisa delle endoprotesi in rapporto all'anatomia del paziente, ma anche per consentire l'integrazione di sensori per il monitoraggio continuo, riducendo i disagi connessi alle indagini diagnostiche inerenti il follow-up, che in questo modo potranno essere sempre più precise, mirate e tempestive.

BIBLIOGRAFIA

1. Stehbens, W. E. (1958). History of Aneurysms. *Medical History*, 2(4), 274–280.
<https://doi.org/10.1017/s0025727300023978>
2. Livesay, J. J., Messner, G. N., & Vaughn, W. K. (2005). Milestones in treatment of aortic aneurysm. *Texas Heart Institute Journal*, 32(2), 130–134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1163455/>
3. Veith, F. J., Marin, M. L., Cynamon, J., Schonholz, C., & Parodi, J. (2005). 1992: Parodi, Montefiore, and the First Abdominal Aortic Aneurysm Stent Graft in the United States. *Annals of Vascular Surgery*, 19(5), 749–751.
<https://doi.org/10.1007/s10016-005-6858-9>
4. Civilini, E., Parretti, D., & Paolini, I. (2018). La malattia aneurismatica dell'aorta addominale. *Rivista Società Italiana Di Medicina Generale*, 1(25), 14.
https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2018/01_2018/4.pdf
5. Keedy, A. (2006). An overview of intracranial aneurysms. *MgGill Journal of Medicine*, 9(2), 141–146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323531/>
6. Standring, S., & Barni, T. (2009). *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*. Elsevier Gezondheidszorg.
7. Corriere, M. A., & Guzman, R. J. (2005). True and False Aneurysms of the Femoral Artery. *Seminars in Vascular Surgery*, 18(4), 216–223.
<https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2005.09.008>
8. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2017). *Robbins Basic Pathology*. Elsevier Gezondheidszorg.
9. MacGill, M. (2017). Causes and treatments of aneurysm. Causes and Treatments of Aneurysm. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/156993>
10. Manasco, H. M. (2020). *Introduction to Neurogenic Communication Disorders* (3rd ed.). Jones & Bartlett Learning.
11. GVM Care & Research (n.d.). Aneurisma Aorta Addominale.
<https://www.gvmnet.it/patologie/aneurisma-aorta-addominale>
12. University of Cambridge - DoITPoMS - TLP Library *Elasticity in Biological Materials*. (2008). <https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/bioelasticity/index.php>
13. Meola, M., & Petrucci, I. (2008). *Ecografia clinica e color doppler in nefrologia*. Eureka. <http://hdl.handle.net/11382/302571>

14. Bagno, A., Di Bello, C. (2016). *Biomateriali. Dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*. Pàtron.
15. Barbato, M. (2007). *Caratteristiche ed utilizzo di stent: risultati di una indagine statistica decennale*. SIFO.
https://www.bollettinosifo.it/r.php?v=248&a=3048&l=1636&f=allegati/00248_2007_01/fulltext/barbato.pdf
16. Boyalakuntla, K. (2014). *NiTiNOL* [Slides]. SlideShare.
<https://slideplayer.com/slide/270982/>
17. Venturi, M. (n.d.). Dr. Mauro Venturi Le leghe in nichel-titanio. Le Leghe in Nichel-Titanio (Ni-Ti). <http://www.endodonziamauroventuri.it/Le%20leghe%20in%20nichel-titanio.htm>
18. Guglielmi, G. (2007). History of Endovascular Endosaccular Occlusion of Brain Aneurysms: 1965–1990. *Interventional Neuroradiology*, 13(3), 217–224.
<https://doi.org/10.1177/159101990701300301>
19. Società italiana di Neurochirurgia (2015). *Aneurisma cerebrale*
http://www.sinch.it/documenti/uploads/sinc-1557318227_aanssinchaneurismicerebrali.pdf
20. Currie, S., Mankad, K., & Goddard, A. (2010). Endovascular treatment of intracranial aneurysms: review of current practice. *Postgraduate Medical Journal*, 87(1023), 41–50. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.105387>
21. Khattak, Y. J., Sibaie, A. A., Anwar, M., & Sayani, R. (2018). Stents and Stent Mimickers in Endovascular Management of Wide-neck Intracranial Aneurysms. *Cureus*, 1. <https://doi.org/10.7759/cureus.3420>
22. Briganti, F., Leone, G., Marseglia, M., Mariniello, G., Caranci, F., Brunetti, A., & Maiuri, F. (2015). Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *The Neuroradiology Journal*, 28(4), 365–375.
<https://doi.org/10.1177/1971400915602803>
23. Cagnazzo, F., Mantilla, D., Lefevre, P.-H., Dargazanli, C., Gascou, G., & Costalat, V. (2017). Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 38(12), 2289–2294. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5388>
24. Brewster, D. C., Cronenwett, J. L., Hallett, J. W., Johnston, K. W., Krupski, W. C., & Matsumura, J. S. (2003). Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms:

- Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 37(5), 1106–1117. <https://doi.org/10.1067/mva.2003.363>
25. Calero, A., & Illig, K. A. (2016). Overview of aortic aneurysm management in the endovascular era. *Seminars in Vascular Surgery*, 29(1–2), 3–17. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2016.07.003>
26. Anderson, L. (2001). Abdominal Aortic Aneurysm. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 15(4), 1–14. https://journals.lww.com/jcnjournal/Fulltext/2001/07000/Abdominal_Aortic_Aneurysm.2.aspx
27. Stanford Health Care (2017). *Thoracic aortic aneurysm open repair*. <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/blood-heart-circulation/thoracic-aortic-aneurysm/treatments/thoracic-aortic-aneurysm-open-repair.html>
28. Parodi, J. C., Palmaz, J. C., & Barone, H. D. (1991). Transfemoral Intraluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*, 5(6), 491–499. <https://doi.org/10.1007/bf02015271>
29. Swerdlow, N. J., Wu, W. W., & Schermerhorn, M. L. (2019). Open and Endovascular Management of Aortic Aneurysms. *Circulation Research*, 124(4), 647–661. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313186>
30. Kim, H. O., Yim, N. Y., Kim, J. K., Kang, Y. J., & Lee, B. C. (2019). Endovascular Aneurysm Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: A Comprehensive Review. *Korean Journal of Radiology*, 20(8), 1247. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0927>
31. Mayo Clinic. (2020). *Endovascular repair of complex aortic aneurysms - Cardiovascular Diseases*. <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/cardiovascular-diseases/news/endovascular-repair-of-complex-aortic-aneurysms/mac-20429867>
32. Themes, U. (2016). *Snorkel/Chimney and Periscope Visceral Revascularization during Complex Endovascular Aneurysm Repair*. Basicmedical Key. <https://basicmedicalkey.com/snorkelchimney-and-periscope-visceral-revascularization-during-complex-endovascular-aneurysm-repair/>
33. Walker, T. G., Kalva, S. P., Yeddula, K., Wicky, S., Kundu, S., Drescher, P., d’Othee, B. J., Rose, S. C., & Cardella, J. F. (2010). Clinical Practice Guidelines for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Written by the Standards of

- Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Interventional Radiology Association. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(11), 1632–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.07.008>
34. Fattori, R., & Russo, V. (2009). Il trattamento endovascolare nelle malattie dell'aorta toracica. *G Ital Cardiol*, 10(10), 650–657. https://www.giornaledicardiologia.it/r.php?v=579&a=6853&l=9497&f=allegati/00579_2010_10/fulltext/10-09_04%20650-657.pdf
35. Algabri, Y. A., Rookkapan, S., & Chatpun, S. (2017). Three-dimensional finite volume modelling of blood flow in simulated angular neck abdominal aortic aneurysm. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 243, 012003. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/243/1/012003>
36. Azar, D., Ohadi, D., Rachev, A., Eberth, J. F., Uline, M. J., & Shazly, T. (2018). Mechanical and geometrical determinants of wall stress in abdominal aortic aneurysms: A computational study. *PLOS ONE*, 13(2), e0192032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192032>
37. Thenier-Villa, J. L., Riveiro Rodríguez, A., Martínez-Rolán, R. M., Gelabert-González, M., González-Vargas, P. M., Galarraga Campoverde, R. A., Díaz Molina, J., De La Lama Zaragoza, A., Martínez-Cueto, P., Pou, J., & Conde Alonso, C. (2018). Hemodynamic Changes in the Treatment of Multiple Intracranial Aneurysms: A Computational Fluid Dynamics Study. *World Neurosurgery*, 118, e631–e638. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.009>
38. Pullano, F. (2018). Rivoluzionario monitoraggio wireless degli aneurismi intracranici trattati per via... [IngegneriaBiomedica.Org](https://www.ingegneriabiomedica.org). <https://www.ingegneriabiomedica.org/news/sistemi-protetici/rivoluzionario-monitoraggio-wireless-degli-aneurismi-intracranici-trattati-per-via-endovascolare/>
39. de Marco, C., Alcântara, C. C. J., Kim, S., Briatico, F., Kadioglu, A., de Bernardis, G., Chen, X., Marano, C., Nelson, B. J., & Pané, S. (2019). Indirect 3D and 4D Printing of Soft Robotic Microstructures. *Advanced Materials Technologies*, 4(9), 1900332. <https://doi.org/10.1002/admt.201900332>
40. ViPiù (2019). Stampa 3D per il trattamento dell'aorta, l'ospedale S. Bortolo di Vicenza è il primo in Italia. <https://www.vicenzapiu.com/leggi/stampa-3d-per-lo-studio-e-il-trattamento-dellaorta-lospedale-s-bortolo-di-vicenza-e-il-primo-in-italia/>

41. Loon, J. (2020). *Personalized endovascular stent grafts Developing a phantom aneurysm model to test personalized stent grafts*. Master Thesis
<http://essay.utwente.nl/80869/>
42. National Heart, Lung, and Blood Institute (2012). Aortic Aneurysm.
<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/aneurysm>
43. De Luca, C. (2019). *Riparazione di aneurisma aorta addominale o endovascolare o con apertura dell'addome*. Storia Della Medicina.
<http://www.storiadellamedicina.net/riparazione-di-aneurisma-aorta-addominale-o-endovascolare-o-con-apertura-delladdome/>
44. YouTube (2013). *Implantation eines abdominalen Stentgrafts - Endurant II*.
https://www.youtube.com/watch?v=obUN2inM7M0&ab_channel=MedtronicDeutschland
45. Netter, F. N. H. (2006). *Atlas of Human Anatomy, 4th Edition (Netter Basic Science)* (4th ed.). Saunders.
46. Perin, G. (n.d.). Appunti di Anatomia I. <http://www.istitutopalatucci.it/>.
<http://www.istitutopalatucci.it/libri/scienze/Anatomia%20I%20COMPLETO%20-%20Giordano%20Perin.pdf>
47. CIRSE (2018). *Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR)*
<https://www.cirse.org/patients/ir-procedures/thoracic-endovascular-aortic-repair-tevar/>
48. Velvaluri, P., Pravdivtseva, M. S., Lima de Miranda, R., Hövener, J. B., Jansen, O., & Quandt, E. (2019). Design Characterization of Thin Film Flow Diverter Stents (FDS) Based on SMA's: FEA, CFD and MRI Study. *Shape Memory and Superelasticity*, 5(3), 195–205. <https://doi.org/10.1007/s40830-019-00223-8>