



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare

Direttore: Ch.mo Prof. Franco Grego

TESI DI LAUREA

**UTILIZZO DELL'ANGIO-TC DINAMICA VOLUMETRICA PER
L'ANALISI CINETICA DELL'ENDOPROTESI E DEI VASI TARGET IN
PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO DI ANEURISMI AORTICI
COMPLESSI MEDIANTE ENDOPROTESI BRANCHED O FENESTRATE**

Relatore: Ch.mo Prof. Michele Antonello

Correlatori: Dott. Francesco Squizzato
Dott. Giovanni Abruzzino

Laureanda: Maria Chiara Paris

Anno Accademico 2021/2022

*Ai miei nonni,
affettuosi maestri
di umiltà e di coraggio*

Indice

Riassunto	1
Abstract	3
1 Introduzione	
1.1 Aneurismi aortici	7
1.1.1 Definizione	7
1.1.2 Classificazione	9
1.1.3 Epidemiologia	15
1.1.4 Eziologia e fattori di rischio	17
1.1.5 Patogenesi	22
1.1.6 Manifestazioni cliniche	26
1.1.7 Diagnosi	29
1.1.8 Indicazioni al trattamento	32
1.1.9 Trattamento endovascolare	37
1.1.10 Outcome chirurgico	45
1.2 AngioTC dinamica volumetrica	49
1.2.1 Generalità	49
1.2.2 Modalità di acquisizione	50
1.2.3 Applicazioni cliniche	53
1.2.4 AngioTC dinamica volumetrica in chirurgia vascolare	54
2 Scopo dello studio	57
3 Materiali e Metodi	59
3.1 Disegno dello studio	59
3.2 Selezione del campione	59
3.3 Raccolta dati	59
3.4 Modello teorico di analisi cinetica	61
3.5 Follow-up	67

3.6	Endpoint primari e secondari	67
3.7	Analisi statistica	67
4	Risultati	69
4.1	Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti	69
4.2	Analisi cinetica del complesso endoprotesi-BS	72
4.3	Instabilità dei vasi target	79
5	Discussione	81
6	Conclusioni	87
	Bibliografia	89

Riassunto

Presupposti dello studio: Il trattamento endovascolare degli aneurismi aortici complessi (toracoaddominali, pararenali e iuxtarenali) consiste nell'utilizzo di endoprotesi branched (b-EVAR, branched-EndoVascular Aneurysm Repair) o fenestrate (f-EVAR, fenestrated-EndoVascular Aneurysm Repair), che permettono l'incorporazione delle arterie viscerali e renali tramite il posizionamento di bridging stent. Tuttavia, l'incorporazione dei vasi target rappresenta un fattore determinante nell'aumento della complessità tecnica della procedura d'impianto e le principali complicanze che si verificano nel follow-up sono costituite da endoleak ed occlusioni a carico dei vasi target stessi. Esistono alcuni fattori geometrici per i quali è stata dimostrata una stretta associazione alle complicanze postoperatorie di b-EVAR e di f-EVAR, in particolare in termini di instabilità dei vasi target. Queste analisi geometriche postoperatorie si sono tuttavia avvalse di misurazioni effettuate su immagini statiche ottenute tramite angioTC (angio-tomografia computerizzata), senza tenere in considerazione le modificazioni dinamiche che possono avvenire durante il ciclo cardiaco.

Scopo dello studio: Lo scopo del presente studio è quello di condurre un'analisi cinetica dell'endoprotesi principale e dei bridging stent ad essa connessi in pazienti sottoposti a trattamento di aneurismi aortici complessi mediante tecnica b-EVAR o f-EVAR, utilizzando l'angioTC dinamica volumetrica postoperatoria.

Materiali e Metodi: È stato condotto uno studio longitudinale prospettico monocentrico, includendo pazienti sottoposti ad esclusione endovascolare di aneurisma aortico complesso mediante endoprotesi branched o fenestrate. I pazienti selezionati sono stati sottoposti ad angioTC dinamica volumetrica postoperatoria. Dalle acquisizioni TC ECG-triggered sono state ottenute delle ricostruzioni 2D-t lungo piani di taglio sagittali, frontali ed assiali includenti il complesso endoprotesi-bridging stent. Tutte le misurazioni sono state eseguite con il software di imaging medico Horos (horosproject.org, Nimble Co LLC, Annapolis, Maryland). Per le endoprotesi branched sono stati valutati la distanza verticale (VL, distanza lungo la centerline aortica tra il marker radiopaco distale del branch e l'origine dell'arteria

target), la distanza orizzontale (HL, distanza tra la parete dell'endograft aortico e la parete aortica in prossimità dell'emergenza dell'arteria target), l'angolo α del branch e l'angolo β del bridging stent, mentre per le endoprotesi fenestrate sono stati analizzati il misalignment verticale (VM, distanza lungo la centerline aortica tra il punto centrale della fenestrazione ed il punto centrale del vaso target vicino alla sua origine), il misalignment orizzontale (HM, angolo tra il punto centrale della fenestrazione ed il punto centrale dell'ostio del vaso target) e l'angolo α del bridging stent. Per ogni parametro è stato descritto l'andamento in funzione del tempo, misurato in termini di percentuale del ciclo cardiaco. L'analisi statistica condotta è di tipo descrittivo e si è focalizzata sullo studio del delta di ciascun parametro. E' stata infine valutata l'instabilità dei vasi target, definita come una qualsiasi complicanza correlata ai vasi target che conduce ad endoleak, rottura aneurismatica o morte, occlusione o stenosi del vaso target richiedente reintervento, dissociazione di componenti protesiche o frattura del bridging stent.

Risultati: Sono stati inclusi 5 pazienti consecutivi (b-EVAR: n = 3; f-EVAR: n = 2) con 17 arterie target incorporate tramite bridging stent. Nei pazienti sottoposti a b-EVAR, è stato registrato un ΔVL medio di $1,80 \pm 0,63$ mm, un ΔHL medio di $2,33 \pm 1,70$ mm, un $\Delta \alpha$ medio di $7,26^\circ \pm 2,66^\circ$ ed un $\Delta \beta$ medio di $11,10^\circ \pm 5,70^\circ$. Considerando invece i pazienti trattati mediante f-EVAR, è stato rilevato un $\Delta \alpha$ medio di $6,57^\circ \pm 2,17^\circ$. Il VM è risultato nullo per tutti i vasi target e si è mantenuto tale durante il ciclo cardiaco. Al contrario, si è registrato un HM molto variabile nel tempo, specialmente per le arterie renali (ΔHM medio delle arterie renali: $5,18^\circ \pm 1,38^\circ$; ΔHM medio delle arterie viscerali: $3,06^\circ \pm 0,78^\circ$). Si sono verificati eventi di instabilità dei vasi target in due delle 17 arterie incluse nello studio, in particolare a carico delle arterie renali caratterizzate da maggiore ΔVL .

Conclusione: Questo studio ha permesso di dimostrare, in via del tutto preliminare, che i parametri geometrici misurati con l'ausilio dell'angioTC dinamica in pazienti trattati mediante endoprotesi branched o fenestrate sono sottoposti a variazioni significative durante il ciclo cardiaco, che potrebbero influenzare la stabilità dei vasi target durante il follow-up. Sono tuttavia necessari una maggiore numerosità campionaria ed un follow-up più lungo per ottenere evidenze più solide.

Abstract

Background: The endovascular treatment of complex aortic aneurysms (thoracoabdominal, pararenal and juxtarenal) consists in the implantation of branched (b-EVAR, branched-EndoVascular Aneurysm Repair) or fenestrated (f-EVAR, fenestrated-EndoVascular Aneurysm Repair) endografts, with incorporation of the visceral and renal arteries through the placement of bridging stents. However, target vessel incorporation during the endovascular procedure may determine an increased technical difficulty and rate of complications during follow-up, such as target vessels' endoleaks or occlusions. Some geometrical factors have been demonstrated to be associated with postoperative complications after b-EVAR and f-EVAR, with particular regard to target vessel instability. These postimplantation geometric analyses are nevertheless based on measurements taken on static images acquired with a 3D-CTA (tridimensional-computed tomography angiography) scan and hence they do not consider the dynamic changes occurring during the cardiac cycle.

Objective: The aim of the present study was to conduct a kinetic analysis of the main aortic endograft and its associated bridging stents after treatment of complex aortic aneurysms with branched or fenestrated endograft, by using postoperative dynamic volumetric CTA.

Methods: A review of prospectively collected single-center data was performed on selected patients who underwent the endovascular treatment of complex aortic aneurysm with branched or fenestrated endograft. A postoperative 4D-CTA scan was performed on these selected patients. From the ECG-triggered CTA acquisitions, 2D-t reconstructions were obtained along sagittal, frontal and axial plans including the main aortic endograft-bridging stents complex. All the measurements were then taken using the Horos medical imaging software (horosproject.org, Nimble Co LLC, Annapolis, Maryland). For branched stent grafts four geometric parameters were assessed: the vertical length (VL, distance between the branch cuff distal radiopaque marker and the origin of the target artery along the aortic centerline), the horizontal length (HL, horizontal distance between

the main endograft and the aortic native wall next to the target vessel ostium), the branch α angle and the bridging stent β angle. For the fenestrated endografts three geometric parameters were analysed: the vertical misalignment (VM, vertical distance along the aortic centerline between the midpoint of the fenestration and the midpoint of the target vessel at its origin), the horizontal misalignment (HM, angle between the midpoint of the fenestration and the midpoint of the target vessel ostium on CTA axial cuts) and the bridging stent α angle. Variations over time were described for each investigated parameter, reporting time as a percentage of the cardiac cycle. The statistical analysis is purely descriptive and focuses on the delta value of each parameter. Target vessel instability, defined as any target vessel-related complication leading to endoleak, aneurysm rupture, death, target vessel stenosis or occlusion needing reintervention, component separation or bridging stent fracture, was also investigated.

Results: Five consecutive patients (b-EVAR: n = 3; f-EVAR: n = 2) accounting for 17 target arteries incorporated through a bridging stent were included in the study. In patients who underwent the b-EVAR procedure, the mean Δ VL was $1,80 \pm 0,63$ mm, the mean Δ HL was $2,33 \pm 1,70$ mm, the mean $\Delta\alpha$ was $7,26^\circ \pm 2,66^\circ$ and the mean $\Delta\beta$ was $11,10^\circ \pm 5,70^\circ$. In patients treated with fenestrated endografts, we registered a mean $\Delta\alpha$ of $6,57^\circ \pm 2,17^\circ$. VM was not measurable for the entire duration of the cardiac cycle, while HM turned out to be very variable over time, especially for renal arteries (mean Δ HM of the renal arteries: $5,18^\circ \pm 1,38^\circ$; mean Δ HM of the visceral arteries: $3,06^\circ \pm 0,78^\circ$). Target vessel instability was reported for two of the 17 target arteries included in the study, being the renal arteries with the higher value of Δ VL.

Conclusion: This study has allowed to preliminarily demonstrate that postoperative geometric parameters measured on 4D-CTA scans in patients previously treated with branched or fenestrated endografts are subjected to relevant variations during the cardiac cycle. Such dynamic changes could affect target vessel stability during follow-up. However, a higher number of patients and a longer follow-up are necessary in order to draw more solid conclusions.

1. Introduzione

1.1 Aneurismi aortici

1.1.1 Definizione

Il termine *aneurisma* deriva dal greco antico ἀνεύρυσμα, “*dilatazione*”. Secondo la definizione elaborata dal Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms nel 1991, un aneurisma è una dilatazione permanente e localizzata di un’arteria che comporta un aumento del suo diametro di almeno il 50% rispetto al calibro normale dell’arteria in questione (*Tabella I*). Adottando tale definizione è possibile distinguere in maniera univoca la patologia aneurismatica sia dall’*arteromegalia*, ovvero una condizione di ingrandimento diffuso coinvolgente svariati segmenti arteriosi con un aumento del loro diametro superiore al 50% rispetto al normale, che dall’*ectasia*, situazione in cui si riscontra un incremento del calibro arterioso inferiore al 50% rispetto al valore normale (1).

Tabella I Representative diameters of normal adult arteries

Vessel	Range of reported mean (cm)	Range of reported standard deviation (cm)	Sex	Assessment method
Thoracic aorta, root	3.50-3.72	0.38	Female	Computed tomography ¹
Thoracic aorta, ascending	3.63-3.91	0.38	Male	Computed tomography ¹
Thoracic aorta, mid-descending	2.86	—	Female, male	Chest radiograph ²
Thoracic aorta, diaphragmatic	2.45-2.64	0.31	Female	Computed tomography ¹
	2.39-2.98	0.31	Male	Computed tomography ¹
	2.40-2.44	0.27-0.32	Female	Computed tomography ¹
	2.43-2.69	0.27-0.40	Male	Computed tomography, ¹ intravenous arteriography ³
Abdominal aorta, supraceliac	2.10-2.31	0.27	Female	Computed tomography ⁴
	2.50-2.72	0.24-0.35	Male	Computed tomography ⁴
Abdominal aorta, suprarenal	1.86-1.88	0.09-0.21	Female	Computed tomography ⁵
	1.98-2.27	0.19-0.23	Male	Computed tomography ⁵
Abdominal aorta, infrarenal	1.66-2.16	0.22-0.32	Female	Computed tomography, ⁴ intravenous arteriography ³
	1.99-2.39	0.30-0.39	Male	Computed tomography, ⁴ intravenous arteriography ³
Abdominal aorta, infrarenal	1.19-1.87	0.09-0.34	Female	B-mode ultrasound, ⁷ computed tomography, ^{4,5} intravenous arteriography ³
	1.41-2.05	0.04-0.37	Male	B-mode ultrasound, ^{7,8} computed tomography, ^{4,5} intravenous arteriography ³
Celiac	0.53	0.03	Female, male	B-mode ultrasound ¹⁰
Superior mesenteric	0.63	0.04	Female, male	B-mode ultrasound ¹⁰
Iliac, common	0.97-1.02	0.15-0.19	Female	Computed tomography ⁴
	1.17-1.23	0.20	Male	Computed tomography ⁴
Iliac, internal	0.54	0.15	Female, male	Arteriography ⁶
Femoral, common	0.78-0.85	0.07-0.11	Female	Computed tomography, ⁴ B-mode ultrasound ¹¹
	0.78-1.12	0.09-0.30	Male	Computed tomography, ⁴ B-mode ultrasound, ^{11,12} M-mode ultrasound ^{13,14}
Popliteal	0.90	0.20	Male	B-mode ultrasound ¹²
Tibial, posterior	0.30	0.01	Male	M-mode ultrasound ¹³
Carotid, common	0.77	0.08	Female	Arteriography ¹⁵
	0.63-0.84	0.10-0.14	Male	Arteriography, ¹⁵ M-mode ultrasound ¹⁶
Carotid, bulb	0.92	0.10	Female	Arteriography ¹⁵
	0.99	0.10	Male	Arteriography ¹⁵
Carotid, internal	0.49	0.07	Female	Arteriography ¹⁵
	0.55	0.06	Male	Arteriography ¹⁵
Brachial	0.39	0.04	Female	M-mode ultrasound ¹⁷
	0.42-0.44	0.01-0.04	Male	M-mode ultrasound ^{17,19}

In riferimento al distretto dell'aorta, si definisce *aneurisma aortico (AA)* una dilatazione segmentale a tutto spessore della parete aortica che supera il normale calibro vasale di almeno il 50%. In aggiunta, per quanto concerne la definizione degli *aneurismi dell'aorta addominale (AAA)*, in assoluto i più frequenti aneurismi aortici, è stato stabilito anche un cutoff quantitativo ben preciso: secondo la definizione di McGregor (1975), si può pertanto parlare di AAA in presenza di un diametro aortico maggiore o uguale a 3 cm, valore che di solito supera di 2 o più deviazioni standard il calibro aortico medio negli individui di sesso maschile (2,3). Tuttavia, questo cutoff sembra non essere del tutto appropriato per gli individui di sesso femminile ed alcune popolazioni asiatiche, categorie per le quali si adotta la definizione generale di AA, valutando quindi la percentuale di incremento del calibro vasale rispetto al valore normale (4).

In conclusione, esistono svariate possibili definizioni di AAA (*Tabella II*), tutte basate sul diametro dell'aorta addominale: si va dalla suddetta definizione di McGregor, di gran lunga la più accreditata, che venne elaborata sulla base degli studi angiografici condotti da Steinberg e Stein nel 1965, alla più generica definizione proposta recentemente dall'International Society for Cardiovascular Surgery / Society for Vascular Surgery, per la quale si può fare diagnosi di AAA in presenza di un diametro aortico infrarenale massimo che sia almeno 1.5 volte superiore al diametro aortico infrarenale atteso in condizioni di normalità. In relazione a ciò, molti autori hanno specificato che il diametro normale dell'aorta addominale è strettamente dipendente dall'età, dal sesso e dalla dimensione corporea, ragion per cui è stato sviluppato un nomogramma finalizzato a stimare il calibro aortico normale sulla base di questi tre fattori. Avvalendosi di tale valore di riferimento personalizzato, la definizione ISCVS/SVS risulta di gran lunga più accurata nel distinguere una condizione di ectasia dalla patologia aneurismatica vera e propria se confrontata al cutoff universale proposto da McGregor (5).

Tabella II

Definitions of AAA.

Author	Infrarenal aortic diameter
McGregor (3)	≥ 30 mm
Sterpetti (4)	≥ 1.5 × suprarenal aortic diameter
Collin (5)	≥ 40 mm or exceeding suprarenal aortic diameter by at least 5 mm
ISCVS/SVS* (7)	≥ 1.5 × expected normal diameter
Wanhainen (8)	Men: ≥ 30 mm and/or ≥ 1.1 × suprarenal aortic diameter Women: ≥ 27 mm and/or ≥ 1.0 × suprarenal aortic diameter

* International Society for Cardiovascular Surgery / Society for Vascular Surgery

1.1.2 Classificazione

Poichè nessuna classificazione degli AA basata su un singolo fattore si è dimostrata pienamente soddisfacente, è opportuno optare per una classificazione combinata dei medesimi, la quale tenga conto delle molteplici caratteristiche aneurismatiche come la sede, l'eziologia, l'aspetto istologico e le manifestazioni clinico-patologiche.

La classificazione degli aneurismi aortici sulla base della sede e dell'estensione anatomica è di gran lunga la più utilizzata e risulta particolarmente informativa dal momento che aneurismi aortici localizzati in siti diversi presentano storia naturale, manifestazioni cliniche e modalità di trattamento differenti (1).

Nella fattispecie, le tre principali categorie di AA si differenziano per la precisa localizzazione dell'aneurisma rispetto al diaframma:

- A. gli aneurismi dell'aorta toracica (AAT) si estendono esclusivamente al di sopra del diaframma;
- B. gli aneurismi dell'aorta addominale (AAA) si sviluppano invece al di sotto di esso;
- C. gli aneurismi toracoaddominali (ATA) coinvolgono infine sia la porzione di aorta toracica soprastante il diaframma che la porzione di aorta addominale sottostante lo stesso (6).

A. Aneurismi dell'aorta toracica (AAT)

Gli aneurismi dell'aorta toracica possono interessare uno o più segmenti aortici (*Figura 1*) e sono pertanto classificati sulla base della loro estensione anatomica in:

- aneurismi della radice aortica;
- aneurismi dell'aorta ascendente;
- aneurismi dell'arco aortico;
- aneurismi dell'aorta discendente.

In termini di frequenza, il 60% degli AAT coinvolge la radice aortica e/o l'aorta ascendente, il 40% si sviluppa a livello dell'aorta discendente, il 10% interessa l'arco aortico e un ulteriore 10% è localizzato presso l'aorta toracoaddominale. Alla luce di tali percentuali, si può dedurre che una certa quota di AAT si estende su più

segmenti aortici contemporaneamente, con un'estensione variabile a seconda dei casi. Anche in questo caso, la classificazione topografica sopraelencata risulta particolarmente rilevante in quanto l'eziologia, la storia naturale ed il tipo di trattamento differiscono in base al segmento aortico interessato dall'AAT (7).

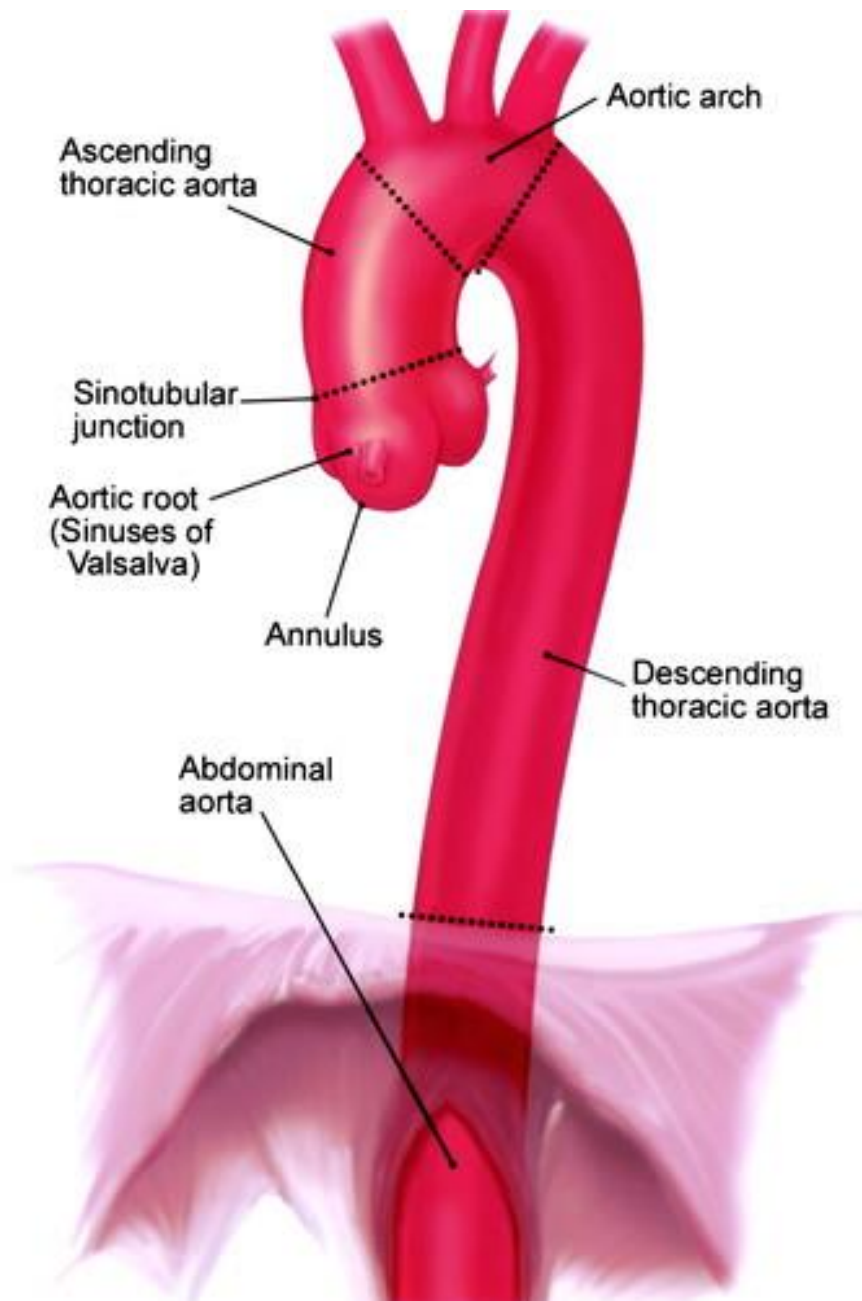
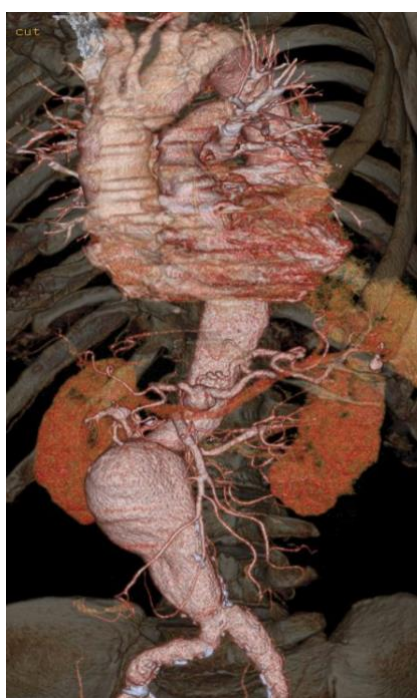


Figura 1: Suddivisione topografica dell'aorta toracica

B. Aneurismi dell'aorta addominale (AAA)

Per aorta addominale si intende la porzione di aorta che si estende dallo iato aortico del diaframma, all'altezza della vertebra T12, fino alla biforcazione aortica a livello di L4, attraversando longitudinalmente gran parte della cavità addominale (Fig. 2). Procedendo in ordine cranio-caudale lungo il suo lineare decorso nel retroperitoneo, dall'aorta addominale si diramano 5 vasi collaterali principali: il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore anteriormente (T12/L1), le due arterie renali destra e sinistra lateralmente (L1/L2) e l'arteria mesenterica inferiore inferoanteriormente (L3). Infine, a livello del carrefour aortico (L4) si avrà la biforcazione terminale dell'aorta addominale nelle due arterie iliache comuni di destra e di sinistra (8).



- Visceral branches
- celiac tr. T12-L1
 - left gastric a.
 - splenic a.
 - short gastric aa.
 - left gastro-omental artery
 - common hepatic a.
 - gastroduodenal a.
 - right gastro-omental artery
 - proper hepatic a.
 - superior mesenteric a.
 - inferior pancreaticoduodenal a.
 - jejunal and ileal aa.
 - ileocolic a.
 - right colic a.
 - middle colic a.
 - renal aa. L1-L2
 - right renal a.
 - left renal a.
 - inferior mesenteric a. L3
 - left colic a.
 - sigmoid aa.
 - superior rectal a.
 - common iliac aa. L4
 - right common iliac a.
 - left common iliac a.

Figura 2: Rami viscerali dell'aorta addominale visualizzati mediante TC-3D

Per operare una classificazione topografica degli aneurismi dell'aorta addominale si assume come punto di riferimento l'emergenza delle arterie renali. Considerando dunque la posizione dell'AAA rispetto alle arterie renali, si distinguono (Fig. 3):

- AAA soprarenale, definito come un aneurisma che si estende prossimalmente fino all'emergenza dei primi vasi viscerali (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore) coinvolgendo una od entrambe le arterie renali, senza tuttavia giungere in cavità toracica;

- AAA pararenale, il quale interessa l'emergenza di una od entrambe le arterie renali senza però arrivare a coinvolgere l'arteria mesenterica superiore;
- AAA iuxtarenale, ovvero un aneurisma che si sviluppa a livello dell'aorta addominale infrarenale ma va ad includere anche i margini inferiori dell'origine delle arterie renali (9);
- AAA infrarenale, che costituisce la tipologia più comune e si configura come una dilatazione localizzata nella porzione più distale di aorta addominale, al di sotto dell'emergenza delle arterie renali.

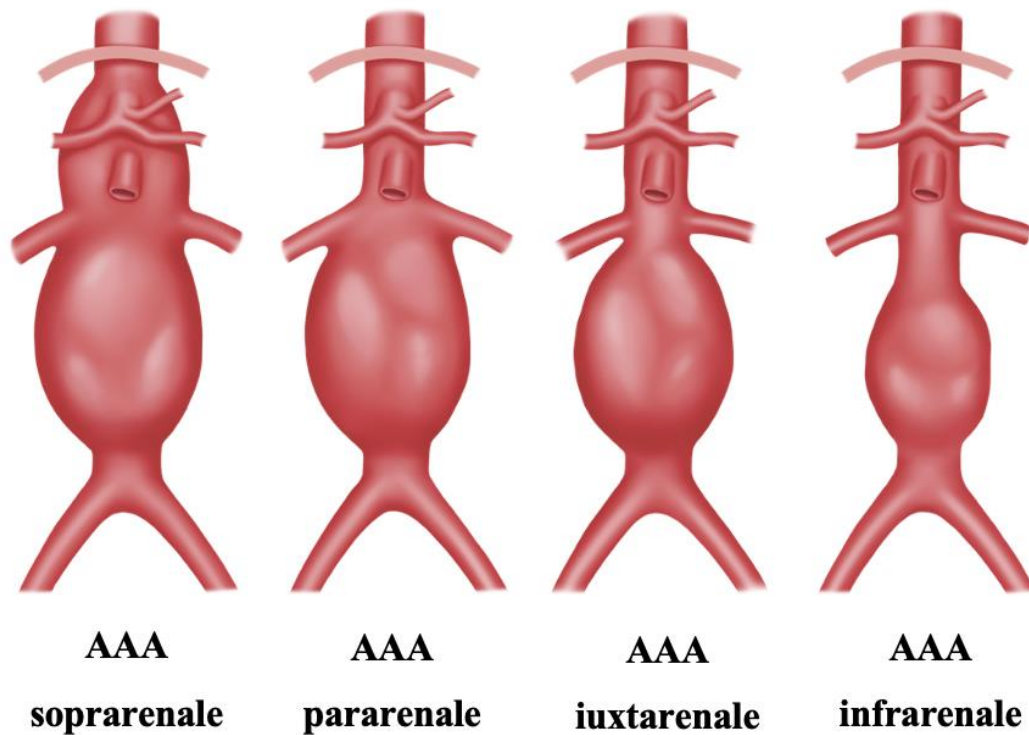


Figura 3: Classificazione topografica degli aneurismi dell'aorta addominale

L'AAA infrarenale è di gran lunga la più frequente manifestazione aneurismatica, rappresentando circa il 70-80% di tutti gli aneurismi. Tale maggiore prevalenza è il risultato di tre fattori. Innanzitutto, il tratto di aorta sottorenale è quello più povero di elastina, elemento strutturale della parete arteriosa fondamentale per contrapporsi al carico emodinamico imposto dal flusso arterioso. In secondo luogo, questo tratto di aorta è quello più esposto allo stress emodinamico poiché l'intensità dell'onda

pulsatile aumenta procedendo dall'arco aortico verso la periferia. Infine, a livello della biforcazione aortica hanno origine onde pressorie riflesse che rappresentano un ulteriore stress per la parete vasale (10).

Le presentazioni soprarenale, pararenale e iuxtarenale dell'AAA sono invece molto più rare e rientrano nella categoria di patologia aortica complessa insieme agli aneurismi toracoaddominali e a quelli dell'aorta toracica. Ciò è essenzialmente dovuto alla documentata complessità riscontrata nel trattamento di queste tipologie di AAA per via endovascolare, nonché alla maggiore incidenza di aneurismi concomitanti e di stenosi delle arterie renali registrata in pazienti affetti da AAA con tali localizzazioni rispetto a pazienti con presentazione esclusivamente sottorenale (11).

C. Aneurismi toracoaddominali (ATA)

Gli aneurismi toracoaddominali si configurano come dilatazioni aneurismatiche a cavallo tra l'aorta toracica e l'aorta addominale. Anche in tal caso, la classificazione più accreditata è quella che prende in considerazione la sede e l'estensione del coinvolgimento aortico, elaborata da Crawford nel 1986. Seguendo questo sistema classificativo, si possono distinguere 4 differenti tipi di ATA (*Figura 4*):

- ATA di tipo I, il quale si sviluppa al di sopra del 6° spazio intercostale andando a lambire l'emergenza dell'arteria succlavia sinistra e si estende fino all'aorta addominale soprarenale, includendo pertanto l'origine del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore. Anche le arterie renali possono essere coinvolte nella dilatazione, ma non viene mai intaccato il segmento aortico sottorenale;
- ATA di tipo II, che si forma anch'esso al di sopra del 6° spazio intercostale arrivando talvolta ad interessare anche l'aorta ascendente e si estende distalmente fino ad includere l'aorta addominale infrarenale, spesso giungendo addirittura a livello della biforcazione aortica;
- ATA di tipo III, ovvero un aneurisma che si sviluppa a livello della metà distale dell'aorta toracica discendente, al di sotto del 6° spazio intercostale, ed arriva a coinvolgere porzioni variabili di aorta addominale;

- ATA di tipo IV, il quale interessa solitamente l'aorta addominale nella sua interezza, dal diaframma fino alla biforcazione aortica (12).

La classificazione di Crawford appena illustrata è stata modificata in tempi più recenti dal gruppo di ricerca di Safi, che ha aggiunto anche un quinto tipo di ATA:

- ATA di tipo V, ovvero un aneurisma che origina a livello della metà distale dell'aorta toracica discendente, al di sotto quindi del 6° spazio intercostale, e si estende fino all'aorta addominale soprarenale, includendo l'origine del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore ma non l'emergenza delle arterie renali (13).

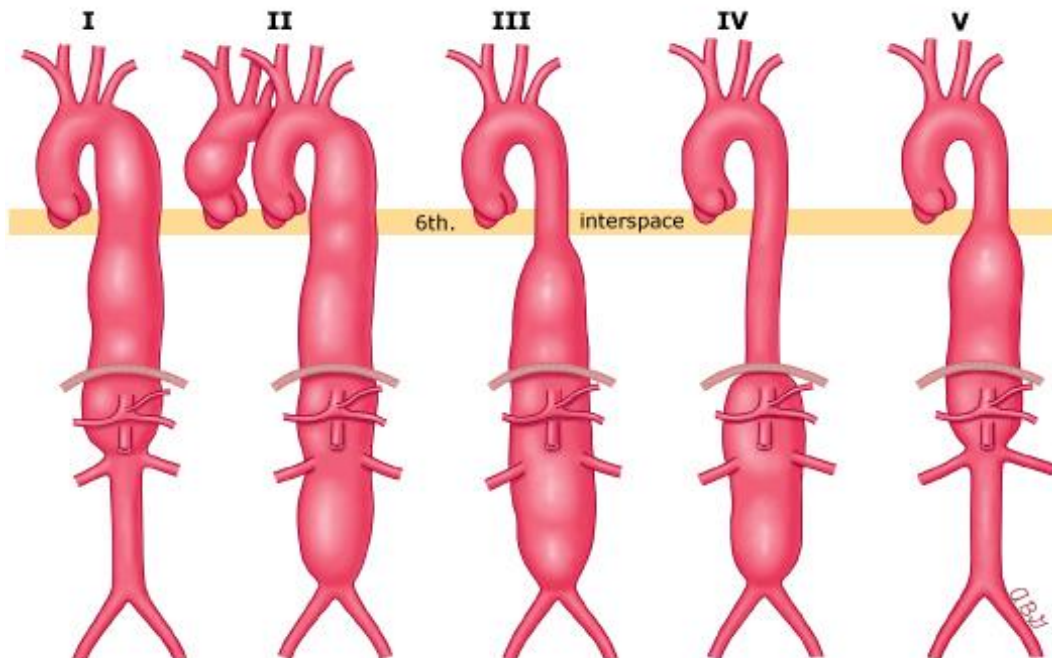


Figura 4: Classificazione degli aneurismi toracoaddominali sec. Crawford-Safi

Oltre al criterio topografico, esistono altri fattori sulla base dei quali si può operare una classificazione quanto più completa possibile degli aneurismi aortici. Ad esempio, il criterio morfologico permette di differenziare gli aneurismi in fusiformi, sacciformi e pseudoaneurismi. Per ulteriori delucidazioni sui criteri di classificazione eziologico, istopatologico e clinicopatologico si rimanda rispettivamente ai paragrafi *Eziologia (1.1.4)*, *Patogenesi (1.1.5)* e *Manifestazioni cliniche (1.1.6)*.

1.1.3 Epidemiologia

In generale, si può affermare che i tassi di incidenza e di prevalenza globale degli aneurismi aortici sono calati nel corso degli ultimi 20 anni (14–16). Tuttavia, bisogna tenere in considerazione che si sono verificati molteplici cambiamenti in fatto di strumenti diagnostici e di mezzi di analisi epidemiologica: se in passato gli studi volti a descrivere la frequenza degli AA erano basati su valutazioni post-mortem o su una serie di casi clinici che si assumevano come rappresentativi dell'intera popolazione, al giorno d'oggi per descrivere l'epidemiologia della patologia aneurismatica ci si avvale di dati ben più precisi raccolti mediante i programmi di screening di popolazione (17). I risultati di questi due metodi di indagine epidemiologica applicati agli aneurismi dell'aorta addominale sono pertanto lievemente differenti: da un lato gli studi basati sull'esame post-mortem hanno riportato una prevalenza del 6% in gruppi selezionati di pazienti (18), dall'altro gli screening di popolazione hanno registrato una prevalenza globale di AAA compresa tra il 4% e l'8% (17).

La prevalenza nel sesso femminile, stimata intorno allo 0.7% da una review sistematica di tutte le pubblicazioni raccolte dal 2000 al 2015 (19), risulta approssimativamente sei volte inferiore a quella negli individui di sesso maschile. In ogni caso, alcuni studi hanno dimostrato che la prevalenza di AAA nelle donne sta lentamente crescendo nel tempo e tale tendenza andrebbe interpretata come una conseguenza del vertiginoso incremento della percentuale di donne fumatrici avvenuto intorno agli anni '50-'70, svariati decenni dopo la capillare diffusione dell'abitudine tabagica tra gli individui di sesso maschile (20–21).

La prevalenza degli AAA è minima prima dei 55-60 anni e tende ad aumentare progressivamente con l'età. Se nel 1990 la prevalenza globale nella fascia d'età 75-79 anni era di 2423 casi su 100.000 abitanti, nel 2010 tale valore è sceso a 2275 casi su 100.000 abitanti (16).

Anche per quanto riguarda l'incidenza degli AAA, si è registrato un discreto declino sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. Esaminando casistiche nazionali ed internazionali, si evince che l'incidenza annuale media delle nuove diagnosi di AAA è dello 0.4-0.67% nei Paesi occidentali (22–24), mentre

risulta inferiore di 10 volte nelle popolazioni asiatiche (25). Il programma nazionale di screening del Regno Unito ha registrato un'incidenza dell'1.3% (26), mentre quello danese ha rilevato un'incidenza del 3.3% tra gli uomini nella fascia d'età 65-74 anni (27). D'altra parte, un programma di screening rivolto ai soli fumatori negli Stati Uniti ha riscontrato una prevalenza addirittura superiore al 5% (28).

In merito all'epidemiologia degli aneurismi toracoaddominali, vi sono molteplici fattori, come la relativa rarità, l'ampia zona d'azione dei centri terziari che trattano questa patologia e la diagnosi ritardata, che vanno a compromettere la precisa valutazione dei valori di prevalenza ed incidenza degli ATA. Nonostante l'esatta frequenza degli aneurismi toracoaddominali rimanga quindi sconosciuta, essa può essere approssimativamente dedotta dai più ampi studi riguardanti gli aneurismi dell'aorta toracica, dei quali gli ATA costituiscono circa il 6% (29). In riferimento a ciò, un datato studio condotto sulla comunità medio-occidentale degli Stati Uniti ha stimato che l'incidenza di AAT aggiustata per età e sesso sia di 5.9 nuovi casi su 100.000 abitanti all'anno (30). In tempi più recenti, Clouse et al. registrarono un'incidenza di AAT di 10.4 nuovi casi su 100.000 abitanti l'anno (31).

Gli aneurismi aortici costituiscono inoltre la 14esima causa di morte più frequente negli Stati Uniti: ogni anno negli USA la rottura di AAA provoca almeno 4500 decessi, che si sommano ad ulteriori 1400 morti conseguenti alle oltre 45.000 procedure di riparazione aneurismatica eseguite per prevenire la rottura stessa (32). Il tasso complessivo di mortalità in pazienti con AAA rotto è compreso tra il 65% e l'85% e circa la metà delle morti attribuite alla rottura aneurismatica avviene prima che il paziente raggiunga la sala operatoria (33). Sebbene gli AA siano da tradizione considerati una patologia prettamente maschile, è opportuno sottolineare che circa un terzo dei decessi provocati dalla rottura aneurismatica si verifica in soggetti di sesso femminile (4). Per quanto concerne gli individui di sesso maschile, la sintesi di quattro trials randomizzati ha dimostrato l'oggettiva presenza di effetti positivi correlati all'impostazione di programmi di screening di popolazione, che andrebbero a ridurre la mortalità degli AAA fino addirittura al 40% del totale. L'influenza di suddette campagne di screening sulla mortalità da tutte le cause è invece minima. Alla luce di questo riscontro alquanto positivo, molti Stati hanno introdotto programmi di screening di popolazione per gli AAA rivolti solitamente

a soggetti di sesso maschile con un'età superiore ai 65 anni. Al contrario, un complesso studio condotto nel 2018 nel Regno Unito ha dimostrato che campagne di screening di popolazione per gli AAA rivolte ad individui di sesso femminile e designate in maniera simile a quelle destinate agli uomini non sarebbero, con ogni probabilità, altrettanto convenienti per il sistema sanitario, avendo di fatto un rapporto costo-beneficio svantaggioso (4).

1.1.4 Eziologia e fattori di rischio

Si possono annoverare molteplici cause alla base del processo di dilatazione aneurismatica, tuttavia una minima quota degli aneurismi aortici sono la diretta conseguenza di specifiche cause (33), quali:

- traumi;
- infezioni acute (brucellosi, salmonellosi);
- infezioni croniche (tubercolosi);
- patologie infiammatorie (sindrome di Behçet, arterite di Takayasu);
- malattie del tessuto connettivo (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos di tipo IV).

La maggior parte degli AA è invece il risultato di un processo patologico ad eziologia multifattoriale, motivo per il quale si parla di AA non-specifici (1). Inoltre, poiché la patologia aneurismatica risulta invariabilmente associata ad un severo insulto aterosclerotico della parete vasale, essa è stata da sempre considerata come una specifica conseguenza dell'aterosclerosi (34). In realtà, questa relazione causale convenzionale è stata recentemente messa in discussione: svariati studi clinici e di ricerca di base hanno infatti messo in luce come gli aneurismi si formino mediante meccanismi patogenetici che differiscono, almeno in parte, da quelli responsabili della malattia atero-occlusiva (35–36). A supporto di questa teoria, vi sono innumerevoli pubblicazioni in letteratura. Tra gli studi più rilevanti in materia figura quello ad opera di Defawe e dei suoi colleghi, i quali hanno dimostrato che due inibitori fisiologici delle proteasi (TIMP-2 e PAI-1) sono espressi in quantità

inferiore nel contesto degli aneurismi dell'aorta addominale rispetto ai livelli di espressione comunemente riscontrati nella patologia atero-occlusiva. Ciò ha pertanto messo in evidenza come gli inibitori delle proteasi giochino un ruolo fondamentale nella divergente evoluzione dell'iniziale placca aterosclerotica in aneurisma aortico o malattia steno-occlusiva, alternativamente (37). In ogni caso, dal momento che non tutti i pazienti con aterosclerosi sviluppano un AA, anche se il processo aterosclerotico avesse effettivamente un ruolo nella patogenesi degli aneurismi, è probabile che ulteriori fattori siano coinvolti nello sviluppo della dilatazione aneurismatica (33).

Grazie ad una serie di studi trasversali su larga scala, è stato possibile associare con una buona accuratezza alcuni fattori di rischio con lo sviluppo, l'espansione e la rottura degli aneurismi aortici. La maggior parte di tali fattori di rischio non è tuttavia modificabile, tanto che il fumo di sigaretta rappresenta l'unico fattore di rischio significativo che è possibile modificare per ridurre la probabilità di incorrere in un AA (38). Di seguito, saranno passati in rassegna uno ad uno i fattori di rischio più importanti per la genesi della patologia aneurismatica.

A. Età

L'incidenza degli aneurismi aortici aumenta in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età, iniziando a rivelarsi significativa a partire dai 50 anni per gli uomini e dai 60-70 anni per le donne. Anche i fattori di rischio vengono influenzati dall'età e, superati i 65 anni d'età, tendono ad aumentare del 40% ogni 5 anni (39).

B. Sesso maschile

Gli uomini sono molto più inclini delle donne a sviluppare aneurismi aortici, anche se il motivo alla base di questa tendenza non è ancora del tutto chiaro. Sono state avanzate svariate ipotesi per interpretare tale dato, considerando ad esempio il differente assetto ormonale, la suscettibilità genetica e l'esposizione a diversi fattori di rischio, tuttavia non si è raggiunta una spiegazione univoca (40). In definitiva, il dato di fatto è che la prevalenza specifica per età di AA è sei volte maggiore negli uomini rispetto alle donne.

C. Familiarità

La storia familiare è considerata un fattore di rischio accertato per lo sviluppo di aneurismi aortici (41). Studi di popolazione hanno rilevato che una storia familiare positiva per AA è associata ad un rischio circa doppio di sviluppare AA rispetto ad una storia familiare negativa (42–44). Il clustering familiare degli AAA ha fin da subito attirato l'attenzione sui fattori di rischio non-ambientali per la patologia aneurismatica. A partire dal primo case report di Clifton nel 1977 (42), diversi studi hanno poi fornito supporto all'idea che gli AAA siano una delle malattie familiari più comuni. La frequenza del disturbo nei parenti di I° grado dei soggetti malati è del 15-19%, percentuale alquanto elevata rispetto all'esiguo 1-3% riscontrato in pazienti senza familiarità (45). Gli aneurismi familiari dell'aorta addominale si riscontrano più comunemente in pazienti di sesso femminile e la rottura dei medesimi si verifica con maggiore frequenza ed in più giovane età rispetto agli aneurismi sporadici (46). Due gruppi di ricerca hanno tentato l'analisi di segregazione degli AAA: da una parte, Majumder ed i suoi collaboratori hanno condotto un'analisi basata su 91 probandi di cui 13 casi familiari ed hanno stabilito che il modello genetico più probabile coinvolge un locus autosomico contenente un gene a trasmissione recessiva per il disturbo (47), dall'altra invece un'analisi effettuata su 313 alberi genealogici da Verloes e colleghi ha fornito prove a favore di un'ereditarietà di tipo autosomico dominante (46). In tempi più recenti, uno studio basato su una casistica internazionale ha identificato 233 famiglie con 653 membri affetti: la modalità di trasmissione ereditaria si è rivelata autosomica recessiva nel 72% delle famiglie ed autosomica dominante nel 25% (45). Ulteriori studi hanno poi messo in luce il legame tra la crescita dell'aneurisma aortico ed un polimorfismo 4G/5G nel promotore del gene codificante per PAI-1 (48), nonché il legame tra la frequenza degli AAA e l'espressione di un particolare locus sul cromosoma 19q13 (49). Nella suddetta regione del cromosoma 19 sono presenti molti geni con un possibile ruolo patogenetico, come la proteina 3 correlata al recettore delle LDL (LRP3), la quale risulta particolarmente rilevante poiché i topi knockout condizionali per LRP1, un

altro membro di questa famiglia genica, tendono a sviluppare aterosclerosi ed aneurismi arteriosi (50). Come sottolineato da Powell in uno studio del 2003, il clustering familiare degli AAA probabilmente non è dovuto al solo caso. Una spiegazione plausibile di questo fenomeno potrebbe essere la presenza di un particolare background genetico, come accennato in precedenza, sempre in combinazione con fattori ambientali (51). In alternativa, il raggruppamento familiare di aneurismi dell'aorta addominale potrebbe anche derivare dall'esposizione a fattori ambientali comuni all'interno della stessa famiglia, come il fumo di tabacco. Ad esempio, uno studio ha suggerito che l'abitudine tabagica dei genitori sia alla base del clustering familiare degli AAA (51). Inoltre, è risaputo che le donne fumatrici tendono ad avere bambini dal basso peso alla nascita, i quali sono ad alto rischio di sviluppare malattie coronariche più avanti nella vita (52).

D. Tabagismo

Il fumo di sigaretta è uno dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo degli aneurismi aortici e questo è verificabile sia dal punto di vista epidemiologico, considerata la forte associazione clinica tra il tabagismo e la genesi di AA (41), sia dal punto di vista dei meccanismi patogenetici attraverso cui il fumo potrebbe promuovere la dilatazione aneurismatica, ancora relativamente sconosciuti ma attualmente in corso d'indagine (53). Il dato certo è che la prevalenza di aneurismi dell'aorta addominale nei fumatori di tabacco è superiore di quattro volte rispetto al valore registrato in chi non ha mai fumato nella vita (39). Il tabagismo aumenta infatti il RR di sviluppare aneurismi aortici di circa 7,6 volte; addirittura, gli uomini che fumano 25 sigarette/die hanno un rischio di incorrere in un AA circa 15 volte superiore rispetto agli uomini che non hanno mai fumato (54–55). Inoltre, non è rilevante solo il numero di sigarette fumate ogni giorno, ma anche la durata dell'abitudine tabagica. Un rapporto del 2003 ha confrontato i rischi relativi per diverse malattie nei fumatori cronici di sigaretta ed ha evidenziato come il rischio di sviluppare aneurismi dell'aorta addominale sia tre volte superiore rispetto al rischio di incorrere in una patologia

coronarica e quasi cinque volte superiore al rischio di sviluppare malattie cerebrovascolari (53). Peraltro, il tabagismo non è associato unicamente allo sviluppo dell'AA, ma anche ad una più rapida espansione dello stesso (56): è stato infatti dimostrato che il tasso di crescita di questi aneurismi è più alto negli attuali fumatori (2,83 mm all'anno) che nei non fumatori (2,53 mm all'anno) (38). Sulla base di queste osservazioni cliniche, si può dire che l'abitudine tabagica cronica è probabilmente il più importante fattore di rischio ambientale per lo sviluppo e la progressione degli aneurismi aortici.

E. Ipertensione arteriosa

Nonostante l'ipertensione arteriosa sia uno dei fattori di rischio più frequentemente considerati per lo sviluppo di aneurismi aortici, qualsiasi associazione causale sembra debole (57–58). È interessante notare come in realtà l'ipertensione influenzi il rischio di sviluppare AA unicamente in soggetti di sesso femminile. D'altra parte, però, un'elevata pressione sanguigna è associata ad un aumentato rischio di rottura dell'aneurisma sia negli uomini che nelle donne in quanto contribuisce ad incrementare il carico emodinamico che va a gravare sulla parete aortica indebolita (59–60).

F. Obesità

L'obesità centrale è associata in modo indipendente allo sviluppo di AA. Nello studio prospettico *Health in Men*, in una coorte di 12.203 uomini sottoposti a screening sono state rilevate misure antropometriche specifiche, come la circonferenza della vita ed il rapporto vita-fianchi, ed è stato dimostrato che tali misure sono associate in modo indipendente ad AA (61).

G. Iperlipidemia

L'associazione tra i livelli plasmatici di lipidi e gli AA non è ben compresa. Secondo Iribarren *et al.*, un'elevata concentrazione di colesterolo sierico (>240 mg/dl) è associata ad un OR di 2,82 per lo sviluppo di AA (IC 95% 2,13–3,72) (62). Tuttavia, uno studio epidemiologico retrospettivo simile condotto in tempi più recenti non è riuscito a riprodurre questo dato (63).

1.1.5 Patogenesi

Sebbene in precedenza si credesse che gli aneurismi fossero una forma di aterosclerosi, la malattia aneurismatica aortica è ora riconosciuta come un processo degenerativo dinamico a sé stante che coinvolge tutti gli strati della parete vasale. La proteolisi, l'infiammazione e l'apoptosi delle cellule muscolari lisce sono considerati i principali driver patologici del processo aneurismatico, tuttavia i fattori specifici che avviano la degenerazione aneurismatica e guidano la transizione da un'aorta minimamente dilatata all'AA clinicamente evidente non sono stati ancora completamente compresi (17). In linea generale, la fisiopatologia degli aneurismi aortici è caratterizzata da quattro eventi fondamentali:

- l'infiltrazione della parete vasale da parte di linfociti e macrofagi;
- la distruzione dell'elastina e del collagene contenuti nella tonaca media e nell'avventizia da parte di proteasi come le metalloproteinasi della matrice;
- la perdita di cellule muscolari lisce con assottigliamento della media;
- la neovascolarizzazione (64).

Lo sviluppo di aneurismi aortici è chiaramente dovuto ad alterazioni del tessuto connettivo della parete aortica. Le fibre elastiche ed il collagene fibrillare sono i principali determinanti delle proprietà meccaniche della parete vasale: da una parte, l'elastina e le proteine ad essa associate formano una rete di fibre elastiche stabilizzate da legami crociati che sono considerate responsabili delle proprietà viscoelastiche, dall'altra due specifici tipi di collagene fibrillare (tipi I e III) forniscono resistenza alla trazione ed aiutano a mantenere l'integrità strutturale della parete vascolare. Le fibre elastiche associate alle cellule muscolari lisce si trovano in quantità più abbondanti nella tonaca media della parete aortica, mentre il collagene in forma polimerica è una componente significativa sia della media che dell'avventizia fibrosa circostante. Oltre alle fibre elastiche ed al collagene, anche i proteoglicani sono implicati nell'organizzazione strutturale della parete vasale (33).

Una delle caratteristiche istologiche più rilevanti del tessuto aneurismatico è la diffusa frammentazione delle fibre elastiche e la progressiva diminuzione della concentrazione di elastina durante la crescita dell'aneurisma fino al momento della

sua rottura (65–66). La perdita delle fibre elastiche sembra essere un fenomeno caratterizzante la fase iniziale della formazione dell'aneurisma. Nonostante la frammentazione dell'elastina e la degenerazione della tonaca media rappresentino i connotati istopatologici più importanti della parete aneurismatica, in uno studio del 1994 Dobrin e Mrkvicka hanno dimostrato che è la degradazione del collagene a fungere da causa ultima della rottura dell'aneurisma. Questo concetto è avvalorato dal fatto che, in assenza di elastina mediale, è il tessuto avventiziale ad essere responsabile della resistenza dell'aorta ed esso è particolarmente ricco di collagene (67). È stato inoltre riportato un aumentato turnover del collagene anche negli aneurismi dell'aorta addominale degli esseri umani (68), suggerendo l'esistenza di un processo di riparazione simile a quello mostrato nei modelli animali (69). Uno squilibrio tra la degradazione del collagene e la sua sintesi potrebbe creare le condizioni cataboliche che conducono, in ultima istanza, alla rottura aneurismatica.

L'alterazione dell'elastina e del collagene nella parete aortica dipende dalla eccessiva produzione di proteasi da parte delle cellule residenti nella parete vascolare, come le cellule della muscolatura liscia mediale ed i fibroblasti avventiziali, e dalle cellule dell'infiltrato linfomonocitario (70). Queste cellule infiammatorie contenute nella tonaca media e nell'avventizia provengono dal sangue aortico e dalla neovascolarizzazione mediale, fenomeno che caratterizza gli aneurismi dell'aorta addominale (71). Il reclutamento dei leucociti nella parete aortica è promosso da frammenti di degradazione dell'elastina, nonché da citochine proinfiammatorie, chemochine e derivati delle prostaglandine prodotti sia dalle cellule mesenchimali residenti che dalle medesime cellule infiammatorie (72–74). Alla luce di ciò, è stato quindi suggerito che il sistema immunitario abbia un ruolo centrale nello sviluppo degli aneurismi aortici (75–76). Come menzionato in precedenza, le fibre elastiche ed il collagene fibrillare vengono degradati da enzimi proteolitici, rappresentati in particolar modo dalle metalloproteinasi della matrice (MMP) che sono attivate localmente da altre MMP o dalla plasmina, a sua volta innescata dagli attivatori del plasminogeno. Il ruolo della MMP e della plasmina nello sviluppo degli aneurismi dell'aorta addominale è stato confermato in modelli animali (77). Seppur ci sia evidenza che anche gli inibitori tissutali delle

metalloproteinasi della matrice (TIMP) sono aumentati nella parete dell'aneurisma, l'equilibrio tra proteasi ed antiproteasi sembra essere a favore della proteolisi (78).

Oltre alla rarefazione della matrice extracellulare, la tonaca media subisce anche una riduzione della densità delle cellule muscolari lisce, che è considerata un evento chiave nello sviluppo degli aneurismi aortici (79). Le cellule muscolari lisce partecipano infatti al rimodellamento della parete vascolare attraverso l'espressione localizzata di varie proteine della matrice extracellulare, nonché di proteasi e di loro inibitori. Inoltre, le cellule muscolari lisce hanno un ruolo protettivo contro l'infiammazione e la proteolisi (80). Ad esempio, è stato dimostrato che le cellule muscolari lisce aortiche in vitro producono meno proteina chemiotattica monocitaria 1 (MCP-1), un importante mediatore infiammatorio negli aneurismi aortici, quando si contraggono in maniera ciclica rispetto a quando vengono poste in una coltura statica, il che supporta l'idea di una funzione paracrina protettiva delle cellule muscolari lisce (81).

Lo sviluppo degli aneurismi dell'aorta addominale è inoltre associato alla formazione di un trombo murale nella maggior parte dei pazienti. A differenza delle malattie occlusive arteriose, però, negli aneurismi aortici il flusso sanguigno è mantenuto e ciò determina una persistente attività di rimodellamento delle componenti del trombo. È stato infatti evidenziato che l'evoluzione del diametro aneurismatico è correlata ai marcatori plasmatici di formazione e degradazione della fibrina (82), così come al complesso circolante plasmina- α_2 -anti-plasmina, anch'esso potenzialmente connesso al turnover del trombo (83). In aggiunta, anche il ruolo del trombo parietale nel processo di degenerazione aneurismatica è stato oggetto di studio approfondito e si è visto che, sebbene il trombo possa ridurre sostanzialmente lo stress della parete dell'aneurisma, il suo spessore crescente porta ad un'ipossia locale nella porzione più interna della tonaca media, che può indurre un aumento della neovascolarizzazione e dell'infiammazione mediale (84). Le implicazioni del trombo nell'evoluzione aneurismatica si esplicano anche in termini di produzione locale di proteasi: dopo una prima segnalazione riguardante l'arricchimento di MMP-9 (gelatinasi B) nel trombo (85), Fontaine ed i suoi colleghi hanno fornito prove circa la presenza di neutrofili polimorfonucleati che intrappolano ed immagazzinano MMP-9 all'interno del trombo parietale (86).

Hanno anche dimostrato che il plasminogeno e il suo attivatore (u-PA) sono presenti nel trombo murale dell'aneurisma, il che potrebbe causare un'abbondante produzione locale di plasmina, un attivatore di MMP.

La predisposizione alla formazione di aneurismi aortici potrebbe avere un'origine embriologica; al riguardo, è stato ipotizzato che una disfunzione placentare o delle anomalie nei micronutrienti potrebbero condurre ad una compromissione della sintesi di elastina nella parete aortica o ad un'alterazione dell'elastogenesi fetale, con probabili effetti a lungo termine. Vi è inoltre evidenza che le vie di signaling durante l'embriogenesi determinino il fenotipo delle cellule muscolari lisce e le loro future risposte a fattori effettivamente implicati nella patogenesi degli aneurismi aortici, come il TGF- β (87).

L'aterosclerosi avanzata è stata considerata per anni il principale fattore causale alla base della formazione degli aneurismi aortici (88). Questa teoria convenzionale è stata contestata, innanzitutto, dall'evidenza che le persone con AA hanno anomalie nell'intero albero vascolare (89). L'aterosclerosi nella patologia aneurismatica è dunque considerata un epifenomeno del flusso luminale alterato, piuttosto che un fattore scatenante nello sviluppo della lesione (90). Inoltre, se l'aterosclerosi fosse una caratteristica dominante nello sviluppo degli AA, la gravità dell'aterosclerosi aortica sarebbe strettamente correlata allo sviluppo di dilatazioni aneurismatiche, ma non ci sono prove a sostegno di questa correlazione (91).

Tutti gli strati della parete arteriosa sono dilatati negli aneurismi aortici a causa della perdita di elastina, dell'apoptosi delle cellule muscolari lisce e del deposito compensatorio di collagene. Ci sono prove che queste alterazioni non sono presenti solo nella parete dell'aneurisma ma anche nelle diverse arterie e vene, suggerendo una natura sistemica del processo aneurismatico (92–93). Sebbene la diatesi dilatativa sia un processo notevole e con risvolti sistemici, l'aorta è il vaso più coinvolto (94). L'aorta addominale è infatti esposta a forze emodinamiche uniche poiché si trova prossimalmente alla prima grande ramificazione del circolo sistemico ed è vincolata dalle arterie renali e dalle arterie iliache.

1.1.6 Manifestazioni cliniche

La presentazione clinica degli aneurismi aortici è profondamente differente a seconda che l'aneurisma sia ancora integro oppure sia in procinto di rompersi.

Gli aneurismi non rotti sono asintomatici nella maggior parte dei pazienti e vengono essenzialmente diagnosticati come incidentalomi durante esami clinici di routine, specialmente in soggetti che soffrono di malattie coronariche, periferiche o cerebrovascolari, oppure durante l'apposito screening di popolazione (95). Fleming ed i suoi collaboratori hanno infatti dimostrato che lo screening di popolazione rivolto agli uomini di età compresa tra i 65 ed i 74 anni riduce significativamente la mortalità correlata alla patologia aneurismatica (96). In ogni caso, gli aneurismi aortici integri possono essere eccezionalmente diagnosticati anche dopo complicazioni, come l'embolizzazione distale e, ancora più raramente, la trombosi acuta. I sintomi minori e meno specifici includono un vago dolore cronico a livello dell'addome anteriormente o della colonna lombare posteriormente, che può essere causato da compressione diretta o dalla distensione delle strutture adiacenti (33). D'altra parte, si ritiene che l'improvvisa insorgenza di un forte dolore lombare indichi una rottura imminente. Potrebbe verificarsi anche un'ureteroidronefrosi, complicanza che si sviluppa soprattutto se l'aneurisma è infiammatorio o coinvolge la biforcazione iliaca.

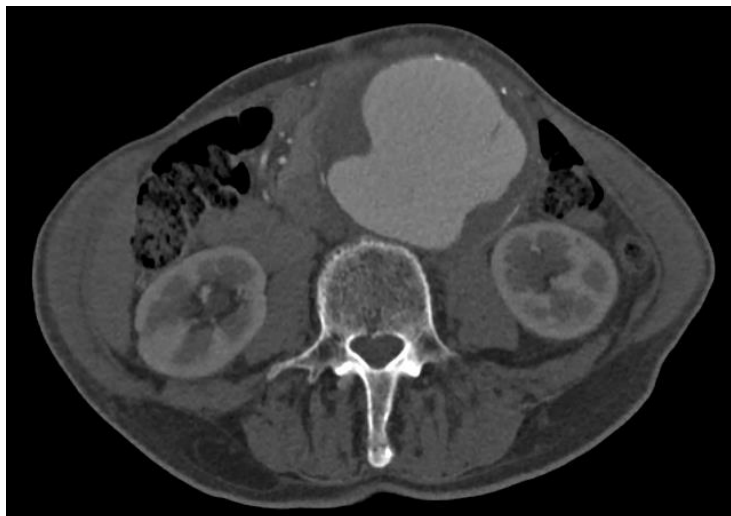


Figura 5: Aneurisma dell'aorta addominale che comprime gli organi adiacenti

La rottura degli aneurismi dell'aorta addominale è annunciata dalla caratteristica triade sintomatologica, che include un dolore ad esordio improvviso a livello addominale o lombare, potenzialmente irradiato anche allo scroto, una condizione di shock emodinamico e la presenza di una massa addominale pulsante all'esame clinico (*Figura 5*). Tuttavia, la gravità dello shock varia in base alla sede ed all'entità della rottura aneurismatica (*Figura 6*), oltre che sulla base del ritardo diagnostico.



Figura 6: Possibili siti di rottura di un aneurisma dell'aorta addominale

1: Anterolateral free rupture in the abdominal cavity. 2: Retroperitoneal rupture.
3: Rupture of retroperitoneal sac. 4: Rupture into the duodenum. 5: Rupture into the inferior vena cava.

La rottura dalla parete anterolaterale dell'aneurisma nella cavità peritoneale è solitamente drammatica ed il più delle volte si associa alla morte sul colpo. La maggior parte dei pazienti che giungono vivi in Pronto Soccorso con un AAA rotto presentano invece una *lacerazione a livello della parete posterolaterale*, con conseguente fuoriuscita di sangue nello spazio retroperitoneale; in tal caso, un piccolo lembo di tessuto va spesso a sigillare la rottura temporaneamente e la perdita ematica iniziale potrebbe pertanto essere minima. Questo evento traumatico iniziale viene sistematicamente seguito, entro poche ore, da una rottura più ampia. L'evoluzione bifasica di tale condizione clinica sottolinea l'importanza del periodo intermedio dopo l'evento iniziale, che dovrebbe essere sfruttato per il tempestivo trasferimento medico e per la riparazione chirurgica d'emergenza. Aneddoticamente, il primo episodio di rottura potrebbe essere decisamente contenuto e trasformarsi in un *ematoma extra-aortico pulsatile cronico*. In rari casi, inoltre, l'aneurisma potrebbe rompersi spontaneamente nel duodeno (*Figura 7*); all'autopsia è stato riportato un tasso di incidenza di *fistola aorto-duodenale* che va dallo 0,04% allo 0,07% in pazienti naïve (97–99), ma tale valore sale allo 0.5-2.3% in pazienti che hanno già subito una precedente riparazione aneurismatica (100). La rottura dell'AAA nella vena cava inferiore può avvenire con un pattern apparente di edema degli arti inferiori, spesso erroneamente attribuito a tromboflebite cavo-iliaca. Tuttavia, lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia ad alto rendimento e la percezione di un rumore addominale continuo sono segni patognomonicici. La prevalenza complessiva di *fistola aorto-cavale* è del 3-6% di tutti gli AA rotti (101).



Figura 7: Rottura di un aneurisma dell'aorta addominale

1.1.7 Diagnosi

Esame clinico: L'esame obiettivo di una massa pulsatile deve essere effettuato mediante palpazione bimanuale a livello dell'area sopraombelicale. La sensibilità della palpazione addominale per il rilevamento di aneurismi dell'aorta addominale aumenta con il diametro della lesione: 61% per aneurismi di 3.0-3.9 cm, 69% per quelli di 4.0-4.9 cm ed 82% per quelli di 5.0 cm ed oltre. La sensibilità è invece inversamente proporzionale alle dimensioni del giro vita addominale (102).

Radiografia standard dell'addome: L'Rx addome standard può essere diagnostico in maniera del tutto incidentale, soprattutto nella proiezione trasversale, qualora siano presenti calcificazioni nella parete aortica che consentano la visualizzazione della dilatazione. Tuttavia, non si tratta certamente del metodo di scelta per la diagnosi degli aneurismi dell'aorta addominale.



Figura 8: Ecografia di un aneurisma aortico sottorenale

Ecografia addominale (US): L'ecografia dell'addome è la procedura diagnostica più semplice ed economica per la rilevazione degli AA poichè permette di misurare le dimensioni dell'aorta sia in direzione longitudinale che in direzione antero-posteriore e trasversale (Fig. 8) con una precisione di circa 3 mm (103). Pertanto, l'esame ultrasonografico (US), essendo altamente sensibile e specifico nel rilevare gli AA, è ampiamente usato non solo per la diagnosi di prima linea e per il follow-up, ma anche per gli screening di popolazione (104). Esistono, tuttavia, alcune limitazioni al suo utilizzo come l'obesità, l'eccesso di gas intestinale e la variazione dei diametri aortici con il ciclo cardiaco (57)

AngioTC (3D-CTA): Nel caso in cui il diametro dell'aneurisma è tale da necessitare la procedura chirurgica, l'angioTC è l'esame diagnostico successivo da richiedere per aiutare a determinare quale trattamento debba essere eseguito, se la chirurgia open o quella endovascolare. Le scansioni TC seriali possono infatti essere utilizzate per valutare il colletto prossimale ed il colletto distale dell'aneurisma, l'estensione alle arterie iliache e la pervietà delle arterie viscerali, oltre che per misurare lo spessore del trombo murale (*Figura 9*). Tale metodica di imaging permette anche di evidenziare alcune anomalie venose che possono essere particolarmente pericolose durante l'accesso vascolare a livello del collo, come la vena cava sinistra o la vena renale posteriore sinistra. In aggiunta, l'angioTC è capace di rilevare la presenza di sangue all'interno del trombo parietale, il cosiddetto *segno a mezzaluna*, che è stato considerato da alcuni gruppi di studiosi come un marker predittivo di rottura imminente dell'aneurisma (105–107).



Figura 9: Scansione TC frontale di un aneurisma dell'aorta addominale

In caso di aneurisma infiammatorio, la TC permette inoltre di stimare lo spessore della parete aortica al di fuori dei depositi calcifici e di visualizzare la presenza di fibrosi para-aortica potenzialmente associata ad ureteroidronefrosi. Lo stravasamento di mezzo di contrasto è invece diagnostico per la rottura dell'aneurisma. Con le metodiche di ricostruzione tridimensionale, la TC elicoidale e l'angioTC possono fornire ulteriori dettagli anatomici, particolarmente utili se si considera l'esecuzione di una procedura endovascolare (108). Tuttavia, molti degli stessi problemi relativi alla valutazione ecografica si applicano anche alla misurazione mediante scansioni TC, ad esempio i diametri assiali della linea centrale rispetto a quelli ortogonali, le variazioni dinamiche con il ciclo cardiaco ed i dettagli del posizionamento del calibro (109–110). A tal proposito, nel 2014 è stato condotto uno studio per saggiare la riproducibilità delle misurazioni del diametro massimo di AAA nativi mediante 3D-CTA; si è visto che, pur applicando metodologie predefinite, la riproducibilità intra-osservatore rientra nell'intervallo clinicamente accettato (± 5 mm) nel 90% delle misurazioni aneurismatiche, mentre la riproducibilità inter-osservatore è scarsa in quanto l'87% dei confronti eccede la soglia dei ± 5 mm. Tale variabilità ha un risvolto clinico non indifferente poiché il numero di pazienti considerati per la riparazione aneurismatica dipende dal valore soglia del diametro e viene pertanto significativamente influenzato dall'accuratezza delle misurazioni TC (109). Pur considerando queste limitazioni, la 3D-CTA costituisce ancora il gold standard per la diagnosi ed il processo decisionale alla base della pianificazione terapeutica nei pazienti con aneurismi dell'aorta addominale, così come per la diagnosi di rottura dell'aorta (111).

Risonanza magnetica: La risonanza magnetica, insieme con l'angioRM (MRA), è una metodica di imaging tutto sommato scevra da grandi rischi poiché il mezzo di contrasto comunemente utilizzato, ovvero il gadolinio, non è nefrotossico, al contrario dell'arteriografia convenzionale che prevede la somministrazione di un mezzo di contrasto nefrotossico, potenzialmente responsabile d'insufficienza renale ed embolizzazione distale. Dal momento che non è richiesto l'uso di agenti di contrasto iodati per la sua esecuzione, l'angioRM ricopre un ruolo fondamentale nella diagnosi di AA per la cui gestione sono necessarie immagini ripetute (*Figura*

10). D'altra parte, la risonanza magnetica è molto meno disponibile della TC, oltre ad avere alcune controindicazioni quali claustrofobia ed impianti metallici (111).

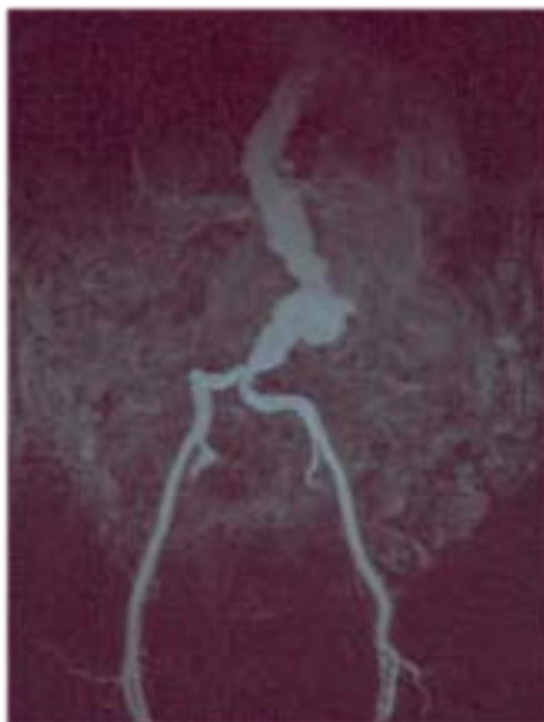


Figura 10: MRA con gadolinio di un aneurisma dell'aorta addominale

Arteriografia: A causa del costante sviluppo dell MRA e della CTA, non ci sarà quasi più spazio in futuro per l'aortografia convenzionale nella valutazione preoperatoria degli AA; il suo utilizzo sarà pertanto limitato al posizionamento di dispositivi endovascolari o alla diagnosi in pazienti con rene a ferro di cavallo.

1.1.8 Indicazioni al trattamento

Sebbene le indicazioni assolute per il trattamento chirurgico degli aneurismi aortici integri comprendano condizioni cliniche specifiche ed alquanto rare, come l'embolizzazione distale, la compressione ureterale o l'emorragia retroperitoneale contenuta, nella maggior parte dei casi la riparazione chirurgica degli AA intatti avviene in ottica essenzialmente profilattica ed è dunque mirata alla prevenzione

della rottura fatale. Nell'effettivo, l'indicazione al trattamento chirurgico è dedotta considerando l'interazione tra diversi fattori:

- A. il rischio stimato di rottura aneurismatica;
- B. il rischio stimato della procedura chirurgica;
- C. l'aspettativa di vita stimata del paziente.

Alla luce di ciò, la *Figura 11* mostra il piano di gestione proposto per gli aneurismi dell'aorta addominale asintomatici (33).

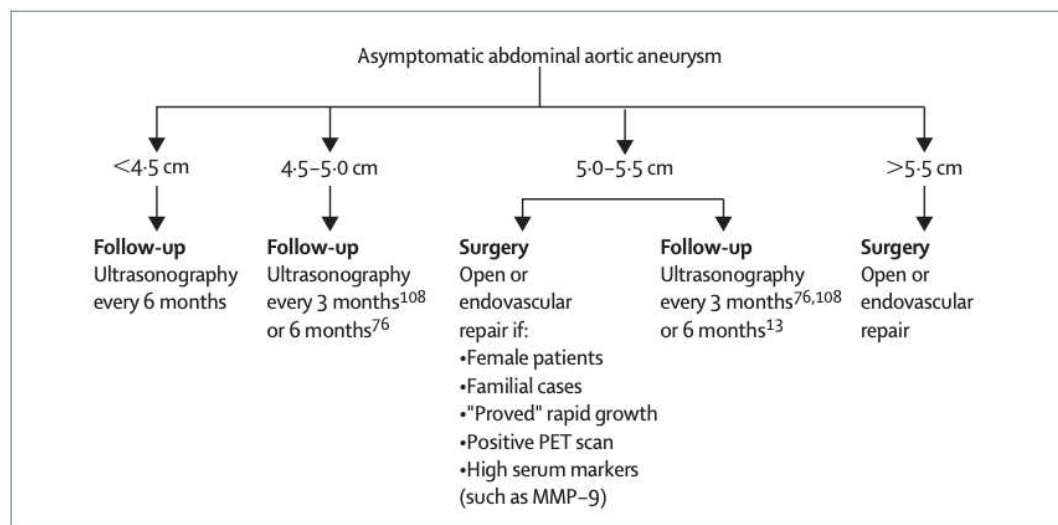


Figura 11: Piano di gestione proposto per AAA asintomatici

A. Rischio di rottura dell'aneurisma

La *dimensione dell'aneurisma* è un fattore universalmente riconosciuto per influenzare il rischio di rottura, tanto che il consenso generale prevede che i pazienti con un grande aneurisma debbano invariabilmente sottoporsi ad un intervento chirurgico. La vera controversia riguarda invece la gestione degli aneurismi aortici di piccole dimensioni: è stato condotto uno studio nel 1998 in cui alcuni pazienti con aneurismi modesti, ovvero di diametro compreso tra 4.0 e 5.5 cm, sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi, uno dei quali destinato a chirurgia elettiva precoce e l'altro sottoposto a riparazione ritardata, effettuata cioè dopo che il diametro dell'aneurisma aveva raggiunto o superato i 5.5 cm. I risultati hanno mostrato curve di sopravvivenza molto simili per i due gruppi di pazienti (112). Uno studio della US Veterans Administration risalente al 2002 ha portato a risultati

simili, nonostante sia stata rilevata una mortalità intra-operatoria nettamente inferiore (2,7% vs 5,8%) in caso di chirurgia precoce rispetto alla riparazione ritardata (113). Questi due studi hanno condotto quindi ad una conclusione piuttosto univoca: per gli aneurismi dell'aorta addominale infrarenale di dimensioni inferiori a 5,5 cm è sufficiente una sorveglianza rigorosa, dal momento che la chirurgia precoce non è associata ad una migliore sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, nonostante grandi studi controllati randomizzati multicentrici abbiano raggiunto un consenso sul fatto che gli aneurismi di diametro inferiore a 5.5 cm debbano essere gestiti in modo conservativo, per la scelta terapeutica si raccomandano soglie diverse in base al sesso e ad altri fattori concomitanti: se negli uomini il valore del diametro oltre cui si prende in considerazione la riparazione elettiva dell'AAA è di 5.5 cm (114), nelle donne con rischio chirurgico accettabile e nei pazienti con familiarità il trattamento può essere indicato anche per AAA di 5.0 cm (115–116).

Oltre alle dimensioni effettive dell'aneurisma aortico, anche il suo *tasso di crescita* è rilevante ai fini della valutazione del rischio di rottura: è stato infatti notato che una rapida espansione dei diametri aortici precede spesso la fissurazione e la rottura dell'AAA, indipendentemente dalla sua dimensione iniziale (117). Poiché vi sono prove in entrambi i sessi che una rapida crescita dell'aneurisma (> 1 cm/anno) è associata ad un maggiore rischio di rottura, qualora si riscontrasse tale repentino accrescimento si dovrebbe subito prendere in considerazione l'esecuzione di una visita dal chirurgo vascolare (118).

La dimensione dell'aneurisma, qualunque sia il suo significato pratico, non è probabilmente l'unico utile determinante del rischio di rottura. Indagini attive sono state eseguite e sono tuttora in corso per identificare marcatori diversi dalle dimensioni che potrebbero aiutare a prevedere il rischio di rottura. Un possibile candidato è il *livello sierico di MMP-9*, proteasi che risulta direttamente implicata nella degradazione proteolitica della matrice extracellulare della parete aortica (85). La quantità di MMP-9 circolante non solo è stata segnalata come molto più elevata nei pazienti con AAA (119), ma è stata anche associata in maniera statisticamente significativa alle dimensioni ed al tasso di espansione di questi aneurismi (120).

Un ulteriore fattore che è stato studiato come potenziale marcatore sierico di rottura imminente è la *ridotta concentrazione plasmatica di α 1-antitripsina* (α 1-AT), ovvero il più abbondante inibitore sierico delle proteasi. Tuttavia, l'importanza di questo marker nella determinazione della prognosi degli aneurismi dell'aorta addominale non è stata ben definita a causa di risultati spesso contraddittori (121).

Anche la *storia familiare* rappresenta un fattore di rischio per la rottura dell'aneurisma: uno studio su 313 pedigree ha mostrato un tasso di rottura quattro volte maggiore nei casi familiari rispetto ai casi sporadici (46). Inoltre, in questi casi familiari è stata segnalata anche un'età media alla rottura significativamente più precoce (65 anni) rispetto a quella dei casi sporadici (75 anni).

Come precedentemente accennato parlando di valori soglia di diametro, un altro potenziale fattore di rischio per la rottura aneurismatica potrebbe essere costituito dal *sex* del paziente: un rapporto dello *Small Aneurysm Trial* del Regno Unito ha dimostrato che il rischio di rottura nelle donne era quattro volte superiore rispetto a quello negli uomini (122).

Infine, alcuni dati preliminari ottenuti dall'imaging PET degli AAA hanno evidenziato un *assorbimento focale di 18-fluorodesossiglucosio* (^{18}F -FDG) a livello della parete aneurismatica in pazienti con AAA di grandi dimensioni, in rapida espansione o particolarmente dolorosi (123). L'assorbimento focale di ^{18}F -FDG fornisce un'immagine funzionale dell'infiltrato infiammatorio, pertanto la PET potrebbe configurarsi come una potenziale tecnica non invasiva per identificare aneurismi instabili che tendono a rompersi.

B. Rischio connesso alla procedura chirurgica

Il tasso di mortalità relativo alla riparazione elettiva degli aneurismi aortici varia in base ai diversi ospedali ed ai diversi chirurghi (124), oltre che in base alla specifica procedura chirurgica. Sono infatti disponibili due principali tecniche di riparazione: la riparazione mediante chirurgia tradizionale o aperta (OSR, Open Surgical Repair) e quella che si avvale dell'approccio endovascolare (EVAR,

EndoVascular Aortic Repair). Ampi studi di popolazione hanno confrontato i rischi, la mortalità e la morbilità delle due differenti metodiche, dimostrando che il crescente utilizzo del trattamento endovascolare ha comportato una cospicua diminuzione dei tassi di morbilità e mortalità, nonostante vengano trattate popolazioni più anziane e comorbide (111).

Il tasso di mortalità medio a 30 giorni è stato riportato tra l'1.1% ed il 7.0%. Tra il 1998 ed il 2003, 453 pazienti sono stati ricoverati all'Ospedale Universitario di Liegi, Belgio, per la riparazione elettiva di un AAA (397 mediante chirurgia a cielo aperto e 56 mediante tecnica endovascolare); la mortalità complessiva a 30 giorni, indipendentemente dai fattori di rischio, dopo chirurgia a cielo aperto e riparazione endovascolare è stata rispettivamente del 2.7% e dell'1.8%. La maggior parte dei decessi risultanti dal trattamento chirurgico si è verificata nei cosiddetti pazienti ad alto rischio; in particolare, fattori di aumentato rischio operatorio comprendono l'insufficienza renale, la broncopneumopatia cronico-ostruttiva e l'ischemia miocardica. Escludendo dal computo i pazienti con tali comorbilità, il tasso complessivo di mortalità a 30 giorni per la riparazione elettiva degli AAA dovrebbe essere inferiore al 2% nella maggior parte degli ospedali (125–127).

Le complicanze chirurgiche legate ad una compresente patologia coronarica sono la principale causa di mortalità operatoria della riparazione aneurismatica (128–130). A tal proposito, numerosi studi hanno sottolineato l'elevata incidenza (tra il 40% ed il 60%) della malattia coronarica in pazienti con aneurisma dell'aorta addominale, associazione che potrebbe essere spiegata dalla presenza di fattori di rischio in comune per le due patologie (131). Tuttavia, i benefici della rivascolarizzazione coronarica prima dell'intervento chirurgico sull'AAA rimangono controversi. L'esecuzione simultanea della riparazione dell'AAA e della rivascolarizzazione coronarica è stata raccomandata in pazienti selezionati, in programma per una chirurgia d'elezione o d'urgenza (132–133). Tuttavia, un ampio studio randomizzato non ha mostrato alcuna differenza significativa in termini di outcome a lungo termine quando la rivascolarizzazione coronarica veniva intrapresa prima della chirurgia elettiva sull'aneurisma (134). I ricercatori hanno

quindi suggerito di limitare la rivascolarizzazione coronarica preoperatoria ai pazienti con sintomi cardiaci instabili, anche se non c'è ancora un consenso sulla strategia ottimale da adottare per la gestione cardiaca preoperatoria in pazienti in attesa di chirurgia vascolare maggiore elettiva (135–136).

Per quanto riguarda invece la riparazione d'urgenza di aneurismi dell'aorta addominale rotti, la mortalità dipende dallo stato emodinamico del paziente al momento dell'intervento chirurgico. Se per la riparazione elettiva degli AAA si è registrata negli ultimi decenni una progressiva riduzione della mortalità, non è stato invece riportato alcun miglioramento in termini di mortalità operatoria per la chirurgia d'urgenza degli aneurismi rotti, che è rimasta elevata fino al 30-70% (95). Sommando le mortalità che si registrano sulla scena della rottura, durante il trasferimento, subito dopo il ricovero al pronto soccorso e durante l'intervento chirurgico, solo il 18% dei pazienti con rottura di aneurismi aortici sopravvive. Prance ed i suoi collaboratori hanno suggerito cinque fattori di rischio preoperatori per predire il tasso di mortalità da rottura di aneurismi dell'aorta addominale:

- età superiore a 76 anni;
- creatinina superiore a 190 $\mu\text{mol/L}$;
- emoglobina inferiore a 9 g/dL;
- perdita di coscienza;
- evidenza ECG di ischemia.

Nel loro studio, il tasso di mortalità era del 100% quando il paziente aveva tre o più di questi fattori di rischio e scendeva al 48%, 28% e 18% quando il numero dei fattori di rischio scendeva rispettivamente a due, uno o zero (137).

1.1.9 Trattamento endovascolare (EVAR)

Introdotta da Parodi nel 1991 (138), la riparazione endovascolare degli aneurismi consiste in un trattamento mininvasivo della malattia aortica complessa basato sull'utilizzo di uno stent-graft, il quale viene solitamente dispiegato all'interno dell'aneurisma attraverso un accesso femorale in modo da escludere la

sacca aneurismatica dalla circolazione. L'approccio endovascolare richiede siti di ancoraggio aortico ed iliaco costituiti da parete arteriosa sana, che siano adeguati per l'efficace posizionamento e per il sealing dell'endoprotesi. Sono disponibili diversi tipi di endograft con caratteristiche tecniche ed indicazioni terapeutiche differenti, pertanto sono generalmente necessarie dettagliate informazioni derivanti dallo studio angioTC per scegliere il dispositivo più adatto a ciascun paziente (6).

L'endoprotesi è composta da uno stent di metallo autoespandibile che funge da intelaiatura rigida esterna e da un condotto tubulare di tessuto sintetico (Dacron o PTFE) che ne costituisce il rivestimento interno; essa viene inoltre caricata su un sistema di delivery, che comprende una guaina dotata di meccanismo emostatico ed un otturatore per l'installazione della guaina stessa e l'estrusione dello stent-graft. Sotto guida fluoroscopica, questo sistema di delivery viene fatto risalire lungo le arterie iliache per mezzo di cateteri e fili guida fino a quando l'endograft non sarà posizionato correttamente a livello della parte superiore ed inferiore del segmento aneurismatico. La rimozione del sistema di rilascio consente poi ai dispositivi di ancoraggio di aderire alla parete aortica e di tenere saldamente in posizione l'innesto, escludendo la sacca aneurismatica dalla circolazione sanguigna e riducendo la pressione sulla parete dell'aneurisma. Il risultato desiderato è quello di avere un flusso sanguigno perfettamente canalizzato all'interno dell'endoprotesi e, di conseguenza, una parete aneurismatica totalmente retratta attorno all'endograft.

Per quanto concerne gli aneurismi dell'aorta addominale infrarenali, si tende a prediligere l'*approccio aorto-monoiliaco* (Fig. 12), che consiste nel posizionamento di uno stent-graft costituito da almeno due moduli, uno per l'aorta e l'altro per una delle due arterie iliache comuni, e nel fissaggio dello stesso a livello dei colletti prossimale e distale. Lo stent-graft bimodulare presenta inoltre una braghetta laterale che si apre verso l'altra arteria iliaca comune: tramite di essa, si incannula il suddetto vaso e vi si posiziona un altro stent-graft in modo da garantire la continuità del flusso sanguigno in entrambi gli assi iliaci. Risulta suscettibile di trattamento endovascolare una percentuale variabile tra il 40 e l'80% degli aneurismi dell'aorta addominale. Tra le varie controindicazioni morfologiche per la riparazione endovascolare degli AAA, la più accreditata è sicuramente la presenza di un colletto prossimale di lunghezza inferiore a 15 mm o la sua completa assenza

(33). La scelta della metodica EVAR è infatti strettamente vincolata al rispetto di specifici requisiti anatomici, che si applicano in particolar modo ai colletti aneurismatici. Ad esempio, il colletto prossimale deve soddisfare i seguenti criteri:

- lunghezza minima di 15 mm;
- diametro inferiore a 28-30 mm;
- assenza di trombo parietale con spessore superiore a 2 mm ed esteso per più del 25% della circonferenza aortica;
- angolazione (angolo compreso tra la centerline passante per la biforcazione aortica e la linea mediana del colletto prossimale) inferiore a 60°;
- conicità inversa non superiore a 2 mm di incremento di calibro nell'arco dei 15 mm prossimali.

Il colletto distale, a livello iliaco, deve invece essere caratterizzato da:

- lunghezza minima di 10-15 mm a monte delle arterie ipogastriche;
- assenza di rilevanti calcificazioni aorto-iliache;
- assenza di marcate angolazioni o tortuosità aorto-iliache (139).

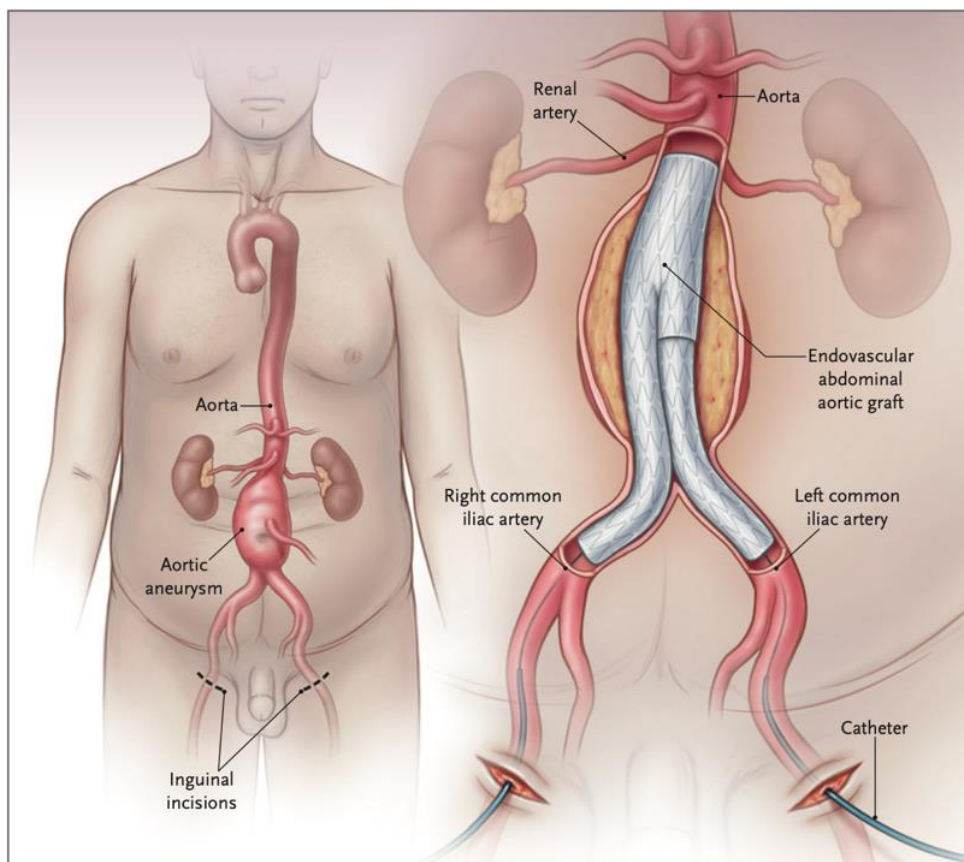


Figura 12: Riparazione endovascolare di un AAA infrarenale

Per gli aneurismi dell'aorta addominale iuxtarenali e soprarenali e per gli aneurismi toracoaddominali, le strategie terapeutiche si complicano notevolmente: nonostante il progressivo miglioramento delle tecniche chirurgiche e dell'assistenza perioperatoria, la riparazione degli aneurismi aortici complessi in chirurgia open è estremamente invasiva ed associata ad alti tassi di mortalità postoperatoria e complicanze perioperatorie, inclusa l'ischemia del midollo spinale (SCI). Pertanto, i pazienti anziani e quelli con una storia di chirurgia aortica o con gravi comorbidità sono spesso considerati non idonei per questo tipo di intervento chirurgico e la loro unica opzione terapeutica rimane il trattamento endovascolare (140). Negli ultimi decenni, nuove metodiche e numerosi miglioramenti tecnici nell'ambito della chirurgia endovascolare hanno permesso di estendere la landing zone prossimale degli stent-graft al di sopra dell'emergenza delle arterie renali e viscerali, rendendo dunque possibile una adeguata riparazione endovascolare anche per gli ATA e per gli AAA iuxtarenali e soprarenali.

La *riparazione endovascolare dell'aorta toracoaddominale (t-EVAR)* non richiede toracotomia né laparotomia, risultando quindi mini-invasiva, ed include due possibili tecniche interventistiche: l'EVAR fenestrato (f-EVAR) e l'EVAR ramificato (b-EVAR). Sebbene la recente diffusione di tali metodiche abbia permesso di ridurre in maniera consistente l'invasività del trattamento ed i tassi di morbilità e mortalità perioperatori rispetto alla chirurgia open, l'incorporazione delle arterie target viscerali e renali continua a configurarsi come uno dei principali fattori responsabili dell'aumentata complessità tecnica della procedura d'impianto, nonché del maggiore tasso di complicanze a breve, medio e lungo termine, tra cui l'ischemia degli arti, l'ischemia del midollo spinale ed altri eventi correlati ai vasi target come gli endoleak, la dislocazione o l'occlusione protesica (140). A tal proposito è stato coniato il termine di *instabilità dei vasi target*, con il quale si intende una qualsiasi complicanza correlata ai vasi target che conduce ad endoleak, rottura aneurismatica o morte, occlusione o stenosi del vaso target richiedente reintervento, dissociazione di componenti protesiche o frattura del bridging stent (141).

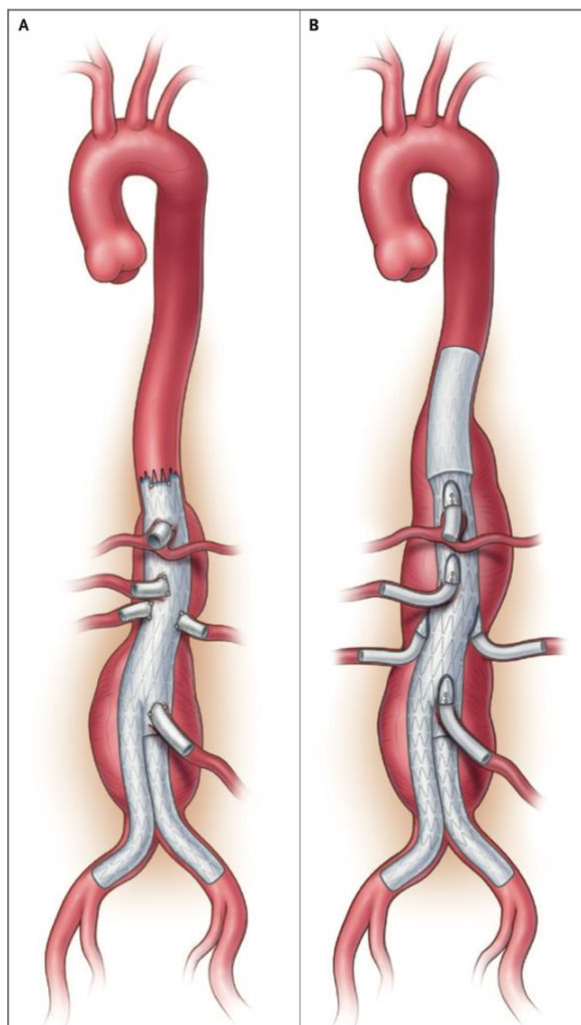


Figura 13: Procedura EVAR fenestrata (A) e ramificata (B) di un ATA

EVAR fenestrato (f-EVAR)

Nella procedura di *fenestrated-EndoVascular Aneurysm Repair* vengono utilizzate le endoprotesi fenestrate, ovvero stent-graft che presentano fenestrazioni nel tessuto sintetico di rivestimento orientate in modo da favorire l'incannulamento delle arterie viscerali e renali ed il posizionamento di bridging stent (BS) all'interno delle medesime (111). Affinchè l'impianto dell'endograft fenestrato sia efficace, è richiesto il preciso allineamento di ciascuna fenestrazione con l'origine del vaso target corrispondente ed il successivo dispiegamento di bridging stent ricoperti espandibili su pallone all'interno delle arterie target stesse. I BS sono poi sottoposti a flaring a livello della loro porzione prossimale in modo da incrementare il sealing e la stabilità del complesso endoprotesi-bridging stent e da evitare un eventuale

futuro distacco delle componenti protesiche. Nello specifico, la procedura completa prevede l'utilizzo di accessi femorali bilaterali, che vengono ottenuti per via percutanea o tramite esposizione chirurgica: i dispositivi endovascolari vengono inseriti attraverso di essi previa eparinizzazione sistemica. Le endoprotesi fenestrate sono costruite su misura per il paziente (custom-made) e presentano dei markers radiopachi che indicano la direzione dell'endograft e la posizione della fenestrazione. Lo stent-graft viene quindi inizialmente dispiegato in maniera parziale, facendo in modo che assuma una direzione ed un orientamento ottimali; a tal fine, i markers radiopachi sono controllati con guida fluoroscopica. L'endoprotesi custom-made è progettata in modo che il suo diametro non si estenda completamente e simultaneamente per l'intera lunghezza del graft grazie alla cosiddetta diameter-reducing tie e, finché quest'ultima non viene rimossa, la posizione e la direzione dell'endoprotesi stessa possono essere regolate a dovere. A questo punto, un filo guida viene inserito tramite l'arteria femorale controlaterale, viene fatto passare all'interno dell'endograft principale tramite la sua apertura distale e viene poi usato per incannulare ciascun vaso target attraverso le fenestrazioni, con l'aiuto di un catetere appropriato. L'endoprotesi viene quindi dispiegata totalmente rimuovendo la diameter-reducing tie. Infine, alcuni bridging stent ricoperti vengono inseriti, attraverso cateteri e fili guida, nelle arterie viscerali e nelle arterie renali e vengono dunque dispiegati a ponte tra l'endoprotesi fenestrata e ciascun vaso target (140). La procedura si conclude con le manovre di sealing e di molding dell'endograft principale e dei singoli bridging stent, seguite da una valutazione fluoroscopica di controllo (Figura 13A e 14).

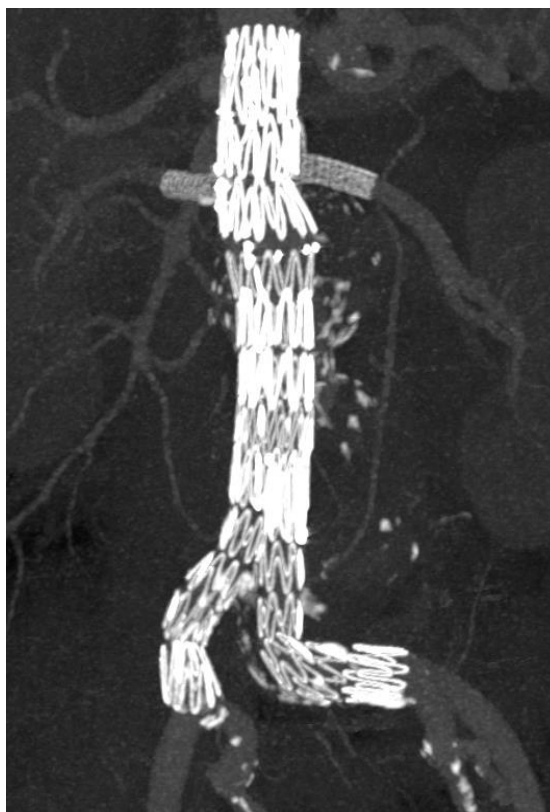


Figura 14: AA iuxtarenale trattato con f-EVAR

EVAR ramificato (b-EVAR)

Il *branched-EndoVascular Aneurysm Repair* è una tecnica endovascolare molto simile al f-EVAR, ma si avvale di endoprotesi con delle ramificazioni direzionali (dirette di solito caudalmente) intrecciate nel tessuto del graft principale attraverso le quali i bridging stent possono essere inseriti nelle arterie renali e viscerali. L'esclusione della sacca aneurismatica dalla circolazione sanguigna viene dunque ottenuta posizionando un BS ricoperto finalizzato a connettere ciascun branch direzionale con il rispettivo vaso target. I BS utilizzati nella procedura di b-EVAR sono spesso molto lunghi e possono essere associati a diversi gradi di tortuosità. L'endoprotesi ramificata potrebbe essere distinta sulla base degli aspetti tecnici relativi al suo impianto in *inner branch* ed *outer branch* oppure sulla base della sua fabbricazione in *endograft custom-made* o *off-the-shelf* (111). I più tradizionali dispositivi custom-made (CMD) richiedono almeno 10-12 settimane per essere realizzati su misura e tale lasso di tempo è associato ad un tasso di rottura dell'aneurisma non trascurabile, che varia dall'1,7% al 3,8% (142–144). Per superare il limite del lungo tempo di fabbricazione dei CMD, sono state di recente brevettate nuove tipologie di endoprotesi, i cosiddetti dispositivi off-the-shelf (OTS), i quali vantano una disponibilità immediata e risultano pronti all'uso anche in contesti urgenti. Il numero di dispositivi OTS, precedentemente limitato allo Zenith t-Branch (Cook Medical, Bloomington, Indiana), è stato recentemente ampliato con due nuovi endograft sperimentali multi-ramificati (145–146): l'endoprotesi toraco-addominale Gore Excluder (TAMBE; W. L. Gore & Associates, Flagstaff, Arizona) ed il sistema stent-graft multiramificato E-nside (Jotec GmbH, Hechingen, Germania).

Per quanto riguarda la procedura interventistica, una delle due arterie femorali viene incannolata per via percutanea o tramite esposizione chirurgica per consentire l'inserimento del dispositivo principale, mentre nella femorale controlaterale viene posizionato un introduttore da 4 Fr per via percutanea. Viene inoltre esposta chirurgicamente anche l'arteria ascellare sinistra, nella quale si posiziona un introduttore da 6 Fr. L'apertura dell'endoprotesi nell'aorta viene eseguita accuratamente, aggiustando via via l'orientamento del graft. In ogni caso, la tecnica b-EVAR non richiede lo stesso preciso dispiegamento del corpo principale della

tecnica f-EVAR poiché il manicotto ramificato viene posizionato circa 10-20 mm sopra l'orifizio dei vasi viscerali garantendo lo spazio sufficiente per aggiustare la posizione e l'orientamento dell'endograft e permettere l'incannulamento dei rami collaterali. Il sistema di delivery viene rimosso dopo il dispiegamento e prima dell'incannulamento delle arterie viscerali, di modo che il sito dell'arteriotomia sull'arteria femorale possa essere chiuso, ripristinando quindi la perfusione dell'arto inferiore. Un filo passante viene poi inserito tra l'introduttore ascellare e quello femorale da 4 Fr utilizzando un dispositivo ad ansa. L'introduttore da 6 Fr nell'arteria ascellare sinistra viene dunque scambiato con una guaina Ansel da 10 Fr (Cook Medical Inc.), la quale viene fatta passare attraverso l'endoprotesi appena dispiegata tramite il filo guida passante. Dato che viene applicata una certa tensione ad entrambe le estremità del filo guida, la guaina Ansel può essere orientata facilmente verso l'aorta toracica discendente e quindi verso l'aorta addominale, compiendo una drastica curvatura ad angolo acuto a livello dell'arco aortico. Il filo passante viene mantenuto in posizione per tutta la procedura al fine di conferire stabilità alla guaina Ansel durante il rilascio dei bridging stent. A questo punto, un bridging stent ricoperto come Fluency (Bard peripheral vascular; Bard, Inc., Tempe, AZ, USA) o Viabahn (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) viene applicato a ciascun ramo viscerale e successivamente rinforzato con uno stent autoespandibile per evitare eventuali fenomeni di kinking (140). Come illustrato per la tecnica f-EVAR, la procedura si conclude con le manovre di sealing e di molding dell'endograft principale e dei singoli bridging stent, seguite da una valutazione fluoroscopica di controllo (Figura 13B e 15).

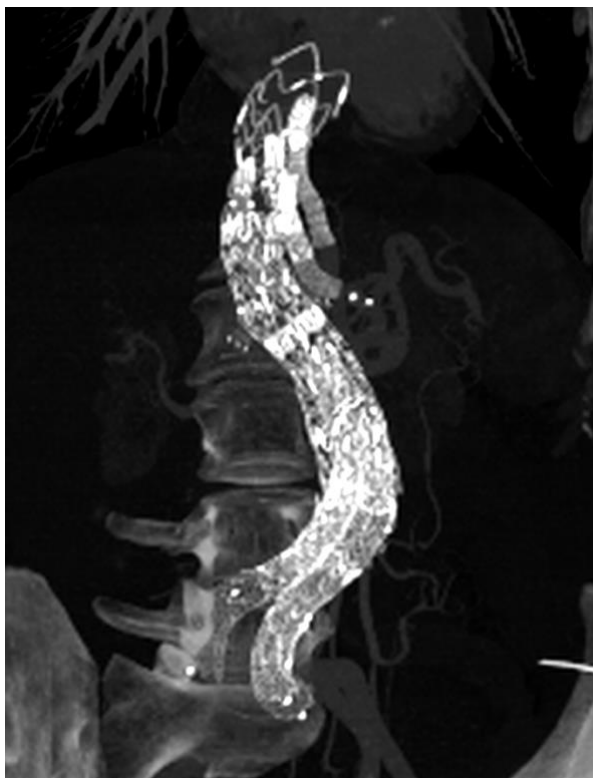


Figura 15: ATA trattato con b-EVAR

1.1.10 Outcome chirurgico e scelta del trattamento

I tre maggiori studi randomizzati e controllati eseguiti fino ad oggi in cui i risultati della riparazione elettiva in chirurgia open sono stati confrontati con gli esiti dell'EVAR hanno prodotto risultati coerenti tra loro (147–149): tutti e tre i trials hanno infatti mostrato che la morbilità e la mortalità a 30 giorni risultano significativamente inferiori dopo EVAR rispetto alla chirurgia open tradizionale (0,5-1,7% contro 3,0-4,7%). Anche il recupero è più veloce in pazienti sottoposti a trattamento endovascolare, considerando che la durata media della loro degenza ospedaliera è di 2 giorni a fronte dei 7 giorni di ricovero necessari a seguito della riparazione chirurgica a cielo aperto (150). Tuttavia, i vantaggi della procedura EVAR in termini di sopravvivenza a breve termine diminuiscono via via durante il follow-up, tanto che tra i pazienti che sopravvivono oltre i 2-3 anni dall'intervento i tassi di sopravvivenza associati alle due modalità terapeutiche sono simili e rimangono tali per tutti gli 8-10 anni di follow-up. Addirittura, due grandi registri europei hanno riportato un tasso di fallimento per la riparazione endovascolare pari al 3% annuo (1% per la rottura aneurismatica e 2% per la necessità di convertire in chirurgia open) contro un tasso di fallimento dello 0,3% per la chirurgia tradizionale (151–152). È stato anche notato che i risultati a lungo termine della procedura endovascolare sono peggiori per gli aneurismi di grandi dimensioni, che di fatto si configurano come i più bisognosi di riparazione. Nella fattispecie, Ouriel ed i suoi collaboratori hanno evidenziato come, a 2 anni dalla riparazione endovascolare, il 6,1% dei pazienti con un AAA di calibro superiore a 5,5 cm fosse morto per cause correlate all'aneurisma e l'8,2% necessitasse di una conversione a cielo aperto (153). Inoltre, è stato riportato un tasso di rottura post-operatoria a 4 anni pari al 10% per gli AAA con diametro superiore a 6,5 cm (154). In aggiunta, i tassi di reintervento registrati dopo EVAR sono superiori a quelli osservati dopo chirurgia open, anche se la maggior parte delle procedure di rescue vengono eseguite con tecniche endovascolari basate su catetere. Ciò è stato dimostrato con un'analisi includente più di 44.000 beneficiari Medicare sottoposti a riparazione dell'AAA tra il 2001 e il 2004 (150), in cui i reinterventi sono stati più frequenti tra i pazienti trattati con EVAR (9,0% vs. 1,7%; $P < 0,001$). D'altra parte, gli interventi chirurgici per

complicanze legate alla ferita o alla laparotomia, come ernie incisionali o ostruzioni intestinali, sono stati più comuni tra i pazienti sottoposti a chirurgia open (9,7% vs 4,1%; $P < 0,001$). Infine, bisogna tenere conto che i costi della procedura EVAR sono complessivamente superiori a quelli associati alla chirurgia tradizionale.

La scelta della strategia terapeutica dovrebbe prevedere un processo decisionale condiviso e scrupoloso in cui si prendano in considerazione l'idoneità anatomica del paziente, il suo rischio operatorio e la sua disponibilità ad aderire per tutta la vita al follow-up annuale mediante imaging. La precisa idoneità anatomica viene definita per ciascun dispositivo endovascolare nell'ambito del percorso di approvazione normativa; la mancanza di aderenza alle indicazioni anatomiche associate a ciascun dispositivo è peraltro associata a risultati peggiori (155). Molteplici linee guida raccomandano di sottoporre il paziente ad imaging di follow-up per tutta la vita dopo EVAR al fine di identificare e correggere precocemente complicanze insorte a livello aortico o correlate al dispositivo, come la persistenza di flusso ematico all'interno della sacca aneurismatica o l'allargamento della sacca aortica residua. In definitiva, tale sorveglianza post-procedurale mediante imaging ha lo scopo di identificare subito le complicazioni più gravi e di prevenire la morte per rottura aneurismatica (156). L'imaging di follow-up generalmente include l'angioTC nei primi mesi dopo la procedura endovascolare, seguita poi da ecografia duplex da eseguire ogni anno anche a distanza di tempo dall'intervento. In alcuni pazienti, tuttavia, l'ecografia potrebbe non essere tecnicamente fattibile o informativa, nel qual caso si rivela necessario eseguire l'angioTC o l'angioRM anche nel follow-up a lungo termine. I rischi connessi all'esposizione reiterata a radiazioni ionizzanti ed all'utilizzo di mezzo di contrasto iodato dovrebbero essere discussi con il paziente. Sebbene il rischio lifetime di sviluppare un cancro attribuibile all'esposizione a basse dosi di radiazioni sia molto più basso nei pazienti di età superiore ai 65 anni che nei pazienti più giovani (157), gli effetti dell'esecuzione di più studi TC ravvicinati non sono stati valutati con studi epidemiologici su larga scala. La probabilità di riscontrare effetti nefrotossici indotti dal mezzo di contrasto è bassa tra i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare superiore a 30 ml/min per 1,73 m² di superficie corporea (158).

La rottura di un aneurisma dell'aorta addominale dopo EVAR è stata documentata nel 5,4% dei pazienti (159). La necessità di reintervento per mantenere l'esclusione dell'aneurisma dalla circolazione e per prevenire la rottura tardiva è stata riscontrata sia nel follow-up a breve termine che in quello a medio e lungo termine e non si stabilizza nel tempo (148); pertanto, è necessario una sorveglianza a vita dei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare. Al contrario, nel caso della chirurgia open, il follow-up a vita non è cruciale a causa della maggiore durata della riparazione e della minore necessità di reintervento. Dopo la riparazione a cielo aperto, la maggior parte dei chirurghi vascolari segue i pazienti fino a quando essi non riescono a recuperare completamente la loro condizione preoperatoria. Successivamente, i pazienti non vengono generalmente visitati finché non si verifica un nuovo problema poiché una rottura dopo chirurgia open è molto rara.

1.2 AngioTC dinamica volumetrica

1.2.1 Generalità

Fin dai suoi inizi come metodica di imaging esclusivamente neurologico, il numero di applicazioni della tomografia computerizzata è cresciuto enormemente. Attualmente, la TC viene utilizzata per esplorare ogni regione anatomica e per studiare quasi tutti i processi fisiologici. In anni recenti, la tecnologia TC ha visto sia dei miglioramenti gradualmente che dei progressi rapidi e rivoluzionari in termini di accuratezza e sensibilità, nonché di velocità ed efficienza economica. La frequenza di utilizzo della TC è aumentata di oltre tre volte dal 1993 al 2013, anno in cui sono state eseguite oltre 70 milioni di scansioni (160). In generale, tuttavia, la TC è stata finora utilizzata come tecnica di imaging producente immagini morfologiche statiche con un'elevata risoluzione spaziale ed un buon contrasto dei tessuti molli. Le informazioni anatomiche statiche vengono poi solitamente utilizzate per dedurre la sottostante fisiologia e il funzionamento dei vari processi fisiopatologici. Un buon esempio di ciò è rappresentato dall'angiografia coronarica, nella quale il significato fisiologico di una lesione è determinato interamente dal suo grado di stenosi: si adotta quindi una metrica esclusivamente morfologica. Tuttavia, alcuni studi clinici di riferimento come COURAGE (161) e gli studi FAME I (162) e FAME II (163) hanno recentemente dimostrato che tali parametri sono inadeguati. Da una parte, COURAGE ha evidenziato come l'outcome dei pazienti che avevano ricevuto un intervento coronarico percutaneo (PCI) guidato esclusivamente da criteri anatomici non fosse migliore di quello dei pazienti che non avevano ricevuto alcun intervento chirurgico ma erano stati trattati con terapia medica ottimale (OMT). D'altra parte, gli studi FAME hanno mostrato che l'utilizzo della riserva frazionaria di flusso (FFR), un parametro puramente funzionale, per guidare la PCI ha condotto ad una significativa riduzione dell'ospedalizzazione e della rivascolarizzazione urgente rispetto al gruppo OMT.

Al fine di realizzare un imaging di maggiore precisione che permetta una diagnosi precoce ed abbia un impatto diretto sul trattamento del paziente, è attualmente in corso un cambiamento nella natura delle applicazioni cliniche TC

dalla morfologia alla funzione. Tale shift verso un imaging più funzionale ha aperto un nuovo paradigma nell'ambito della radiologia clinica: l'acquisizione TC dinamica. Il corpo umano è una macchina intrinsecamente dinamica. Sia che si esamini il flusso di sangue attraverso i vasi e la conseguente perfusione tissutale, sia che si valuti l'espansione dei polmoni, il movimento delle corde vocali o la flessione-estensione del polso, il corpo è un sistema in costante movimento. La capacità clinica di catturare tale movimento e monitorare le variazioni anatomiche e fisiologiche nel corso del tempo può aggiungere informazioni significative al processo diagnostico. Ad esempio, le instabilità articolari dinamiche, le anomalie nella motilità della parete miocardica e le misurazioni del flusso sanguigno richiedono tutte un imaging dinamico volumetrico.

1.2.2 Modalità di acquisizione

L'idea delle scansioni TC acquisite dinamicamente non è nuova. In effetti, due modelli di TC non convenzionali, il Dynamic Spatial Reconstructor (DSR) e lo scanner a fascio di elettroni Imatron, sono stati entrambi progettati negli anni '80 come scanner principalmente dinamici focalizzati sull'imaging cardiaco.

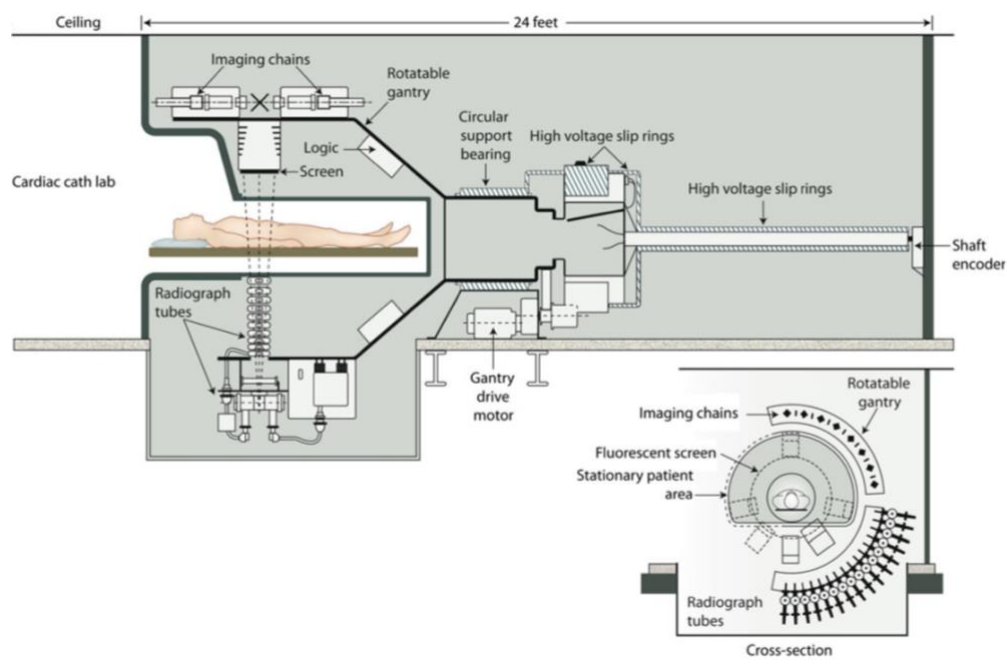


Figura 16: Dynamic Spatial Reconstructor (DSR)

Il DSR consisteva in 28 tubi a raggi X montati a semicerchio con intensificatori di immagine e videocamere disposti in direzione opposta (*Fig. 16*). Il sistema era in grado di acquisire immagini con una copertura dell'asse z di 24 cm e con un campo visivo x-y di 38 cm. La macchina, però, ruotava continuamente e poteva compromettere la risoluzione temporale e spaziale. Con 28 visualizzazioni, il DSR era in grado di produrre 60 fotogrammi al secondo oppure di utilizzare tutte le 240 visualizzazioni che possono essere ottenute in un'acquisizione di 2 s. Sebbene questa macchina avesse importanti limitazioni in termini di costi e di praticità per un'ampia distribuzione clinica, è stata una pioniera nell'imaging dinamico (164).

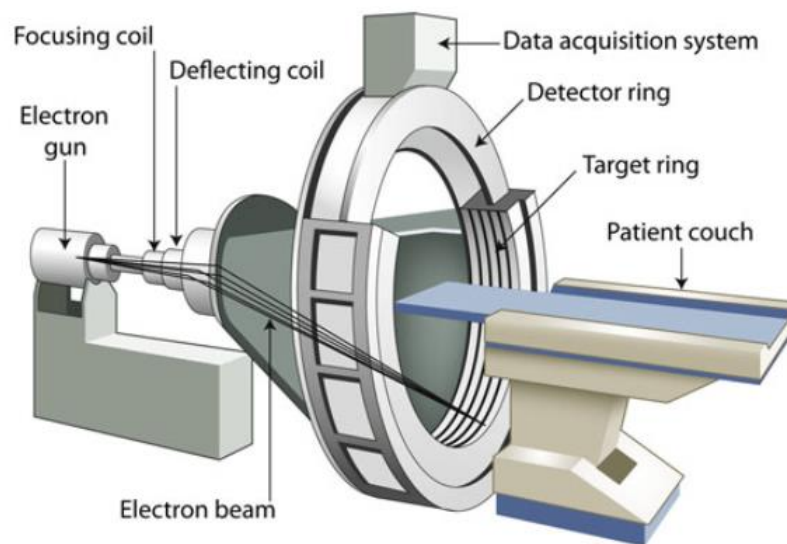


Figura 17: Scanner a fascio di elettroni Imatron

Altrettanto innovativo e pionieristico, lo scanner a fascio di elettroni Imatron si discostava dal design convenzionale di un tubo a raggi X e sostituiva tale struttura con un fascio di elettroni che veniva fatto passare attraverso un ampio array semicircolare costituito da tungsteno (*Figura 17*). Il passaggio del fascio di elettroni permetteva di ottenere una risoluzione temporale a scansione parziale di 50 ms. Inoltre, il macchinario Imatron è stato il primo sistema TC volumetrico a coprire 8 cm di anatomia senza movimento del lettino. Disponeva di due file di rilevatori e di quattro serie di target in tungsteno che potevano essere attraversati dal fascio elettronico. In totale, questo macchinario consentiva di ottenere otto diverse fette da 8 mm ciascuna nella direzione z. Scorrendo ripetutamente i quattro set di target,

il sistema si rivelava in grado di acquisire un volume di anatomia in sequenza dinamica, motivo per cui tale scanner venne rinominato cine-CT. Sebbene questi primi progetti per la TC dinamica volumetrica alla fine non abbiano preso piede nella pratica clinica, essi sono stati gli indiscussi pionieri dell'imaging TC dinamico, che attualmente sta vivendo una promettente rinascita clinica.

I moderni scanner TC disponibili in commercio offrono diversi metodi per acquisire dati TC dinamici, tra cui l'approccio low-pitch helical, la metodica helical shuttle ed il dynamic volume imaging. Ciascuna modalità di acquisizione offre determinati vantaggi e presenta specifiche limitazioni nella raccolta dei dati.

Uno dei modi più semplici per acquisire dati dinamici con uno scanner elicoidale convenzionale è l'*approccio low-pitch helical*, che può essere impiegato per qualsiasi anatomia in cui il movimento è periodico e si verifica un ritorno alla stessa posizione spaziale ad ogni ciclo. Muovendo il tavolo abbastanza lentamente da catturare la stessa anatomia durante il suo movimento ciclico, è possibile riordinare le proiezioni provenienti da più file di rilevatori per ricostruire una data sezione dell'anatomia in qualsiasi momento arbitrario del suo ciclo. I primi lavori basati su questo approccio si sono concentrati esclusivamente sull'imaging delle arterie coronarie (165-166), mentre alcuni studi più recenti hanno sfruttato questa tecnica per studiare i polmoni in associazione con il gating respiratorio (167). Il vantaggio principale dell'approccio low-pitch helical è che può essere utilizzato su qualsiasi TC spirale multistrato. Tuttavia, i requisiti tecnici ricadono sull'algoritmo di ricostruzione e vi è un significativo compromesso in termini di dose di radiazioni assorbita poiché la tecnica si basa sulla selezione delle proiezioni rilevanti a partire da una sovrabbondanza di dati. Inoltre, quando il prerequisito della periodicità viene meno, la ricostruzione delle immagini può contenere sfocature ed artefatti.

Con la *tecnica helical shuttle*, la medesima sezione di anatomia viene scansionata periodicamente mediante un'acquisizione elicoidale, con uno shuttle che viaggia tipicamente avanti e indietro attraverso l'anatomia (168). Attraverso questo tipo di scansione, è possibile acquisire nel tempo ampie sezioni di anatomia. Lo svantaggio, tuttavia, è che la risoluzione temporale volumetrica è scarsa e tende a diminuire all'aumentare della distanza di scansione. Pertanto, con questa tecnica

non è possibile studiare il rapido movimento del cuore, dei polmoni o delle articolazioni. Recentemente, però, alcuni gruppi di studiosi hanno utilizzato tale metodica di acquisizione per catturare le varie fasi del flusso del contrasto vascolare (169). Infine, vale la pena notare che con questa tecnica la fase assoluta del movimento varia per tutta la lunghezza dell'acquisizione.

In realtà, il metodo più diretto per misurare il moto dinamico, specialmente in presenza di anatomie in rapido movimento, è eseguire scansioni ripetute senza movimento del tavolo: il cosiddetto *dynamic volume imaging*. Ciò può essere ottenuto con un qualsiasi scanner TC moderno, sebbene la tecnica sia limitata dalla scarsa copertura sull'asse z: la maggior parte dei sistemi a 64 file può infatti coprire dinamicamente circa 4 cm di anatomia. Altri sistemi hanno invece una maggiore copertura anatomica, con 8 o anche 16 cm di anatomia acquisiti in una singola rotazione senza movimento del tavolo (170-171). Tale modalità di scansione del volume consente di studiare dinamicamente i volumi dell'immagine con uniformità temporale, ovvero l'intero volume viene acquisito nella stessa fase temporale (172). Le limitazioni riscontrate con i sistemi in grado di acquisire un volume più ampio sono l'aumento della dispersione al rivelatore e la necessità di ricostruire l'immagine per gestire la geometria di acquisizione a fascio conico.

1.2.3 Applicazioni cliniche

Grazie a queste efficaci modalità di acquisizione, la TC è ormai diventata un esame cardine per la visualizzazione del corpo umano in movimento. Il crescente utilizzo della TC dinamica ha fatto emergere numerose nuove applicazioni cliniche: dalla cinematica muscoloscheletrica alla CTA dinamica, fino alla TC perfusionale e ad altri esami in cui è implicato il movimento anatomico. In ciascuno di questi ambiti clinici, la natura dinamica della TC riveste un ruolo fondamentale. Inoltre, va sottolineato che alcune applicazioni richiedono un campionamento temporale volumetrico piuttosto elevato, mentre altre possono essere adattabili a frequenze di campionamento inferiori.

1.2.4 AngioTC dinamica volumetrica in chirurgia vascolare

L'angioTC tradizionale (3D-CTA) ha dimostrato di essere una tecnica di imaging molto utile nella diagnosi e nella valutazione preliminare di patologie morfologiche come le stenosi vasali, gli aneurismi, le anomalie vascolari congenite e le malformazioni artero-venose (MAV). Tuttavia, con le sole immagini statiche è impossibile dimostrare le proprietà dinamiche di queste condizioni patologiche, motivo per cui l'angioTC dinamica volumetrica (4D-CTA) si sta sempre più affermando nella pratica clinica. Inoltre, nonostante l'angioTC statica abbia dimostrato di essere un test alquanto sensibile e specifico nel rilevamento degli endoleak (173), l'angiografia a sottrazione digitale (DSA) rimane il gold standard per la loro classificazione nonché per la caratterizzazione dei modelli di flusso negli aneurismi e nelle MAV. Sebbene esistano diversi esami in grado di misurare il flusso nei vasi come DSA, ecografia e RM dinamica, l'imaging 4D-CTA applicato a tali malattie offre un'alternativa non invasiva al DSA, è più ampiamente disponibile della 4D-RM e permette di studiare più vasi rispetto all'ecografia.

In letteratura sono ancora presenti pochi studi circa l'applicazione clinica della 4D-CTA nell'ambito degli aneurismi dell'aorta addominale. In particolare, nel 2007 Teutelink ed i suoi collaboratori hanno descritto mediante 4D-CTA le variazioni dinamiche dell'area e del diametro aortico pre- e postoperatorio in pazienti con AAA sottoposti ad EVAR (174): è stato notato che tali pazienti sperimentavano variazioni del diametro aortico a livello del colletto prossimale dell'aneurisma e al di sopra di esso e che la presenza dell'endoprotesi non annullava questa risposta del vaso alle variazioni di pressione intracardiaca. Si è dunque concluso che l'imaging TC statico potrebbe non essere in grado di identificare adeguatamente i pazienti con grande pulsatilità aortica, con conseguente potenziale undersizing o migrazione dell'endograft, endoleak intermittenti di tipo I e scarsi risultati a lungo termine. Addirittura, l'attuale regime standard di oversizing dell'endoprotesi dal 10% al 15% basato su misurazioni effettuate con la TC statica potrebbe essere inappropriato per alcuni pazienti. Analogamente, nel 2009 è stato condotto un altro studio da Van Prehn e colleghi volto a caratterizzare la mobilità aortica pre- e post-operatoria indotta dalla pulsatilità cardiaca a livello della zona di sealing prossimale in pazienti sottoposti a t-EVAR (175). Anche in questo caso ci

si è avvalsi della moderna tecnologia della 4D-CTA e si sono ottenuti risultati paragonabili a quelli dello studio precedentemente illustrato.

Infine, in anni più recenti, l'angioTC dinamica volumetrica è stata utilizzata per caratterizzare il tipo di endoleak aortico, nonché per identificare i vasi che lo alimentano. Ad esempio, alcuni studi hanno confrontato la DSA e la 4D-CTA dal punto di vista qualitativo e quantitativo ed hanno dimostrato che quest'ultima possiede un'efficacia paragonabile a quella della DSA nel rilevare e caratterizzare gli endoleak aortici, fornendo pertanto una valida guida al loro trattamento (176-177). In aggiunta, la 4D-CTA si configura come l'esame di imaging preferenziale per la classificazione degli endoleak non classificabili mediante CTA convenzionale (178).

2. Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio è quello di condurre un'analisi cinetica dell'endoprotesi principale e dei bridging stents ad essa connessi in pazienti sottoposti a trattamento di aneurismi aortici complessi mediante tecnica b-EVAR o f-EVAR, utilizzando l'angioTC dinamica volumetrica postoperatoria.

3. Materiali e Metodi

3.1 Disegno dello studio

Il presente lavoro si configura come uno studio longitudinale prospettico di tipo monocentrico. I dati utili alla sua realizzazione sono stati raccolti nell'ambito della casistica di pazienti afferenti all'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.2 Selezione del campione

In questo studio sono stati inclusi unicamente pazienti con diagnosi di ATA, di AAA iuxtarenale o soprarenale o, più in generale, di patologia aortica complessa che erano stati precedentemente sottoposti a procedura endovascolare di riparazione aneurismatica mediante endoprotesi branched o fenestrate. All'interno di questa ampia categoria di pazienti, è stato selezionato un campione di 5 pazienti dalla storia clinica caratteristica, che ha poi eseguito una angioTC postoperatoria di controllo in modalità dinamica, oltre che statica. Le scansioni TC in 4D sono state acquisite tra gennaio 2020 e settembre 2022 presso l'Unità Operativa Complessa di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. La casistica di pazienti considerata nel presente studio è attualmente in espansione.

3.3 Raccolta dati

Sono stati raccolti e registrati i dati demografici, le comorbidità, i fattori di rischio cardiovascolare, l'anamnesi aortica e le caratteristiche anatomiche preoperatorie di ciascun paziente incluso nello studio in oggetto. In particolare, sono state raccolte informazioni cruciali come età, sesso, BMI, fattori di rischio e comorbidità. L'estensione anatomica dell'aneurisma aortico e la conseguente indicazione al trattamento sono state attentamente valutate attingendo alle

informazioni morfologiche fornite dall'angioTC preoperatoria in modalità statica, in conformità con gli attuali reporting standards elaborati dalla Society for Vascular Surgery. I pazienti sono poi stati sottoposti, come da indicazione, all'intervento di riparazione endovascolare dell'aneurisma mediante endoprotesi branched (Jotec E-nside in due casi e Cook t-Branch in un caso) o fenestrate (Terumo Anaconda in un paziente e Cook in un altro paziente). La scelta del dispositivo endovascolare più adatto a ciascun paziente è avvenuta sulla base delle misurazioni TC preoperatorie effettuate mediante un software di imaging medico (Aquarius APS, TeraRecon, Foster City, California). A seguito della procedura interventistica di impianto dell'endograft, i pazienti selezionati sono stati inseriti nel classico protocollo di follow-up postoperatorio, che comprende esame clinico, analisi di laboratorio e studi di imaging performati prima della dimissione, a 3, 6 e 12 mesi.

Proprio nell'ambito di tale protocollo è stata eseguita in elezione l'angioTC dinamica volumetrica oggetto di questo studio: le immagini CTA ECG-triggered dell'aorta toracica ed addominale sono state acquisite mediante lo scanner TC Aquilion ONE 320 (Toshiba-Canon Medical Systems, Otawara, Giappone) durante una singola fase di apnea di 20-30 secondi. Il campo di visualizzazione era di 250 x 250 mm e la dimensione della matrice ricostruita era di 512 x 512, risultando in una dimensione del voxel di 0,5x0,5x0,5 mm. L'esposizione a radiazioni ionizzanti con 4D-CTA è maggiore rispetto a quella che si otterrebbe con una 3D-CTA in quanto l'acquisizione risulta rallentata e sincronizzata con il ciclo cardiaco del paziente; tuttavia, la dose è stata minimizzata per quanto possibile in ciascun paziente. È stato utilizzato il mezzo di contrasto intravascolare non ionico Omnipaque (ioexolo), che è stato iniettato ad una portata di 6 ml/sec. Sono poi state effettuate ricostruzioni retrospettive ECG-triggered in dieci punti temporali equidistanti durante il ciclo cardiaco, ciascuno dei quali è pertanto individuabile con una percentuale del ciclo cardiaco che sia multipla di 10 (es: 10%, 20%, 30% e così via). Il set di dati di ciascun paziente è stato quindi caricato in una workstation separata ed elaborato utilizzando la funzione del programma di revisione cardiaca.

3.4 Modello teorico di analisi cinetica

Innanzitutto, avvalendosi delle acquisizioni TC dinamiche ottenute sui pazienti selezionati secondo quanto illustrato nel paragrafo precedente, sono state effettuate delle ricostruzioni multiplanari dell'aorta toracica ed addominale in proiezione sagittale, frontale ed assiale. Per ognuna di queste ricostruzioni sono state quindi ricavate dieci o undici immagini acquisite nel corso di un singolo ciclo cardiaco e, in ultima analisi, si è ottenuto un set di dati bidimensional-time (2D-t). La scelta degli specifici piani bidimensionali da sottoporre ad analisi cinetica non è avvenuta sulla base di un protocollo standardizzato applicato in maniera indiscriminata a tutti i pazienti, bensì vagliando volta per volta le sezioni più rappresentative per ciascun paziente ed assecondando dunque le singole caratteristiche anatomiche di ognuno. Ciò è particolarmente vero per lo studio cinetico dei bridging stents impiantati nei rami aortici viscerali, i quali presentano un punto di emergenza, un decorso ed una tortuosità diversa da paziente a paziente. Sono state pertanto effettuate delle ricostruzioni 2D-t lungo piani di taglio sagittali e frontali includenti i suddetti vasi collaterali; in particolare, lo scopo era quello di ottenere da un lato delle sezioni sagittali rappresentative focalizzate sull'origine e sul decorso del tripode celiaco (AC) e dell'arteria mesenterica superiore (AMS), dall'altro delle proiezioni frontali altrettanto rappresentative che permettessero di visualizzare bene l'emergenza e l'andamento delle arterie renali. In aggiunta, nei pazienti sottoposti a procedura f-EVAR sono state acquisite anche delle sezioni assiali in corrispondenza dell'origine di ciascun vaso target affinché si potesse misurare l'angolo di misalignment orizzontale per ogni bridging stent. Il processo di selezione dei piani 2D-t da studiare cinematicamente è stato eseguito in maniera personalizzata per ogni paziente ad opera di un radiologo esperto.

Una volta ottenute le sequenze dinamiche di interesse, queste sono state importate in formato DICOM nel software open-source di imaging medico Horos (horosproject.org, Nimble Co LLC, Annapolis, Maryland), che ha permesso la creazione di una costruzione geometrica di riferimento mediante cui sono state poi svolte le misurazioni dei parametri selezionati (*Figura 18*).

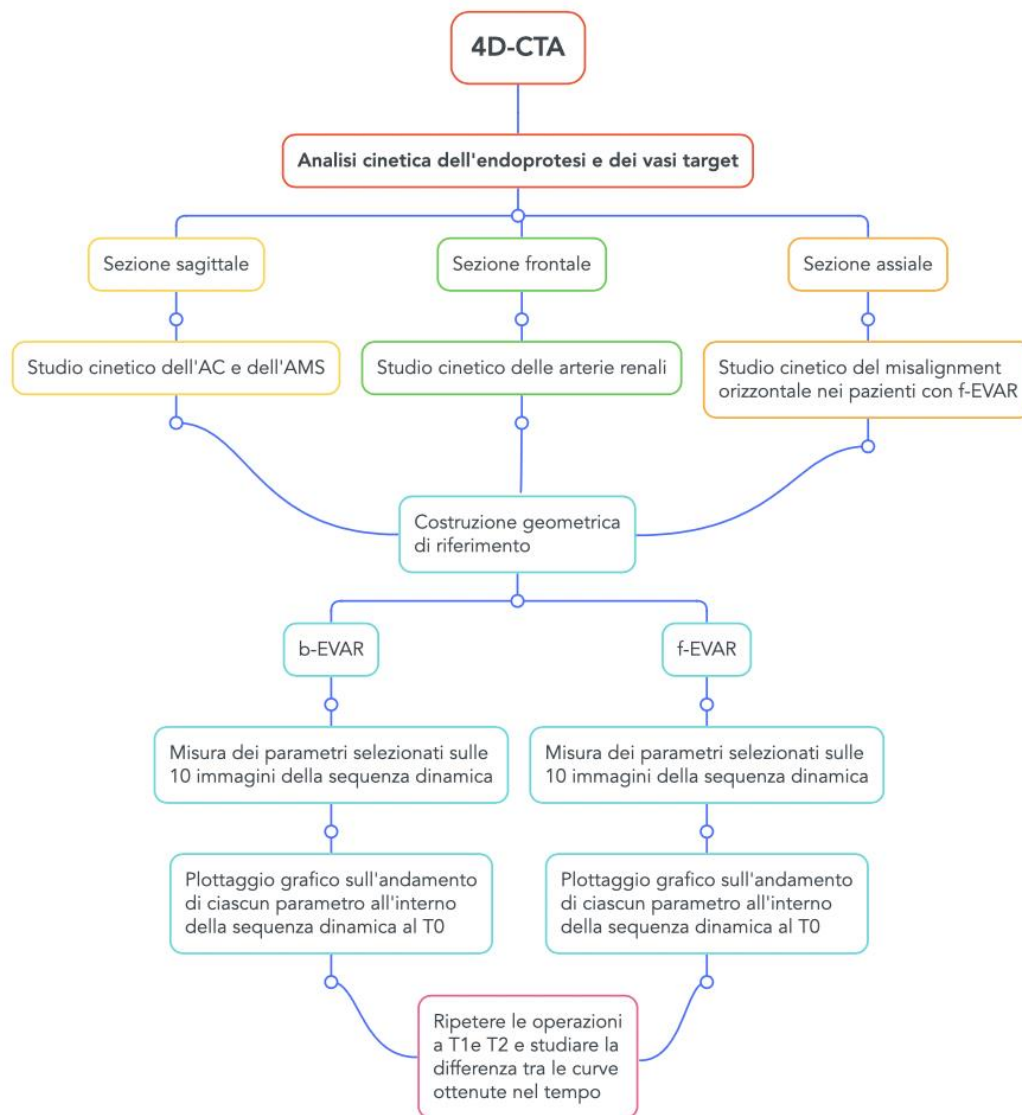


Figura 18: Flowchart illustrante il modello teorico usato per l'analisi cinetica

In riferimento a questi ultimi, si è deciso di dividere il campione sulla base della procedura di riparazione endovascolare dell'aneurisma utilizzata, pertanto sono stati scelti e misurati parametri differenti per pazienti sottoposti a b-EVAR e pazienti sottoposti a f-EVAR. Tale diversificazione adoperata nell'analisi cinetica rende ragione del fatto che vi sono fenomeni dinamici differenti e, di conseguenza, complicanze legate ai vasi target più o meno probabili se si considerano le endoprotesi branched oppure quelle fenestrate.

❖ b-EVAR

Nei pazienti che erano stati sottoposti ad intervento di esclusione endovascolare dell'aneurisma aortico mediante tecnica b-EVAR ($n = 3$), sono stati selezionati e misurati i seguenti parametri (*Figura 19*):

- la distanza verticale (VL), misurata in mm e definita come la distanza lungo la centerline aortica tra il marker radiopaco distale della braghetta del branch e l'origine dell'arteria target;
- la distanza orizzontale (HL), misurata in mm e definita come la distanza tra la parete dell'endograft aortico e la parete aortica aneurismatica in prossimità dell'emergenza dell'arteria target;
- l'angolo del branch (α), misurato in gradi e definito come l'angolo che si viene a formare tra la centerline aortica e la centerline del branch;
- l'angolo del bridging stent (β), misurato in gradi e definito come l'angolo che si viene a creare tra la centerline del branch e la centerline del bridging stent impiantato nell'arteria target.

Dopo aver misurato in tutte le immagini della sequenza dinamica questi quattro parametri per ciascun vaso target (*Fig. 20*), sono stati costruiti grafici per descrivere l'andamento degli stessi durante il ciclo cardiaco in modo visivamente più efficace.

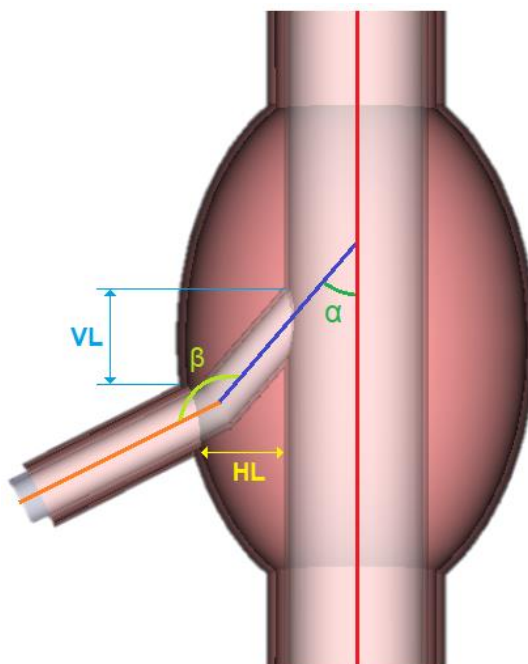


Figura 19: Costruzione geometrica di riferimento per pazienti sottoposti a b-EVAR

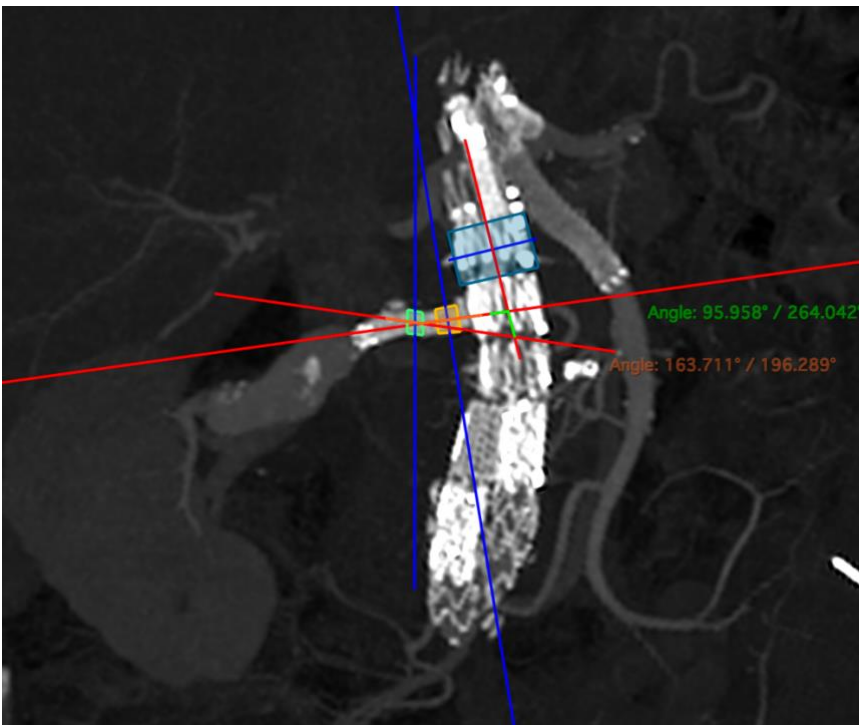
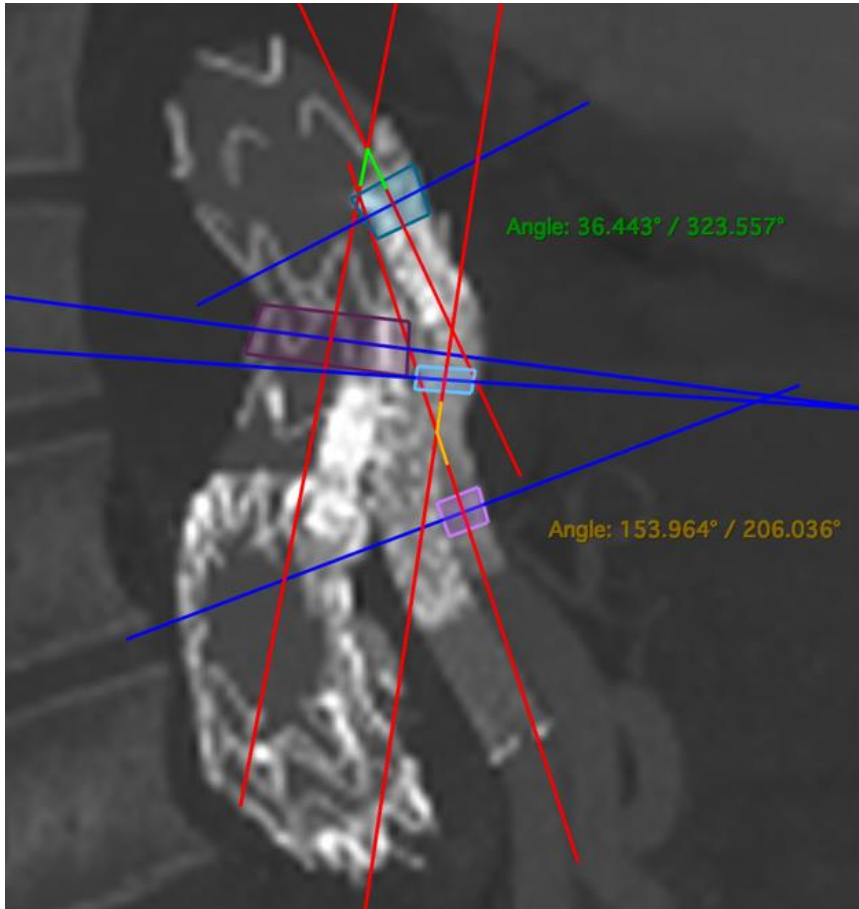


Figura 20: Misurazione degli angoli α e β su immagini 4D-CTA di b-EVAR

❖ f-EVAR

Nel caso invece dei pazienti sottoposti a intervento di riparazione endovascolare dell'aneurisma aortico tramite endoprotesi fenestrate ($n = 2$), sono stati scelti ed analizzati tre parametri principali (*Figura 21*):

- il misalignment verticale (VM), misurato in mm e definito come la distanza verticale lungo la centerline aortica tra il punto centrale della fenestrazione ed il punto centrale del vaso target vicino alla sua origine;
- il misalignment orizzontale (HM), misurato in gradi e definito come l'angolo tra il punto centrale della fenestrazione ed il punto centrale dell'ostio del vaso target, visibile in proiezione assiale;
- l'angolo del bridging stent (α), misurato in gradi e definito come l'angolo che si viene a creare tra la centerline aortica e la centerline del bridging stent impiantato nell'arteria target.

Anche in questo caso, sono state effettuate misurazioni specifiche per ogni vaso target in tutte le 10 o 11 immagini della sequenza dinamica (*Fig. 22*) e sono stati plottati i relativi grafici per illustrare l'andamento dinamico di ciascun parametro studiato. Sulla base dei dati così ottenuti, è stata poi svolta l'analisi statistica a scopo principalmente descrittivo.

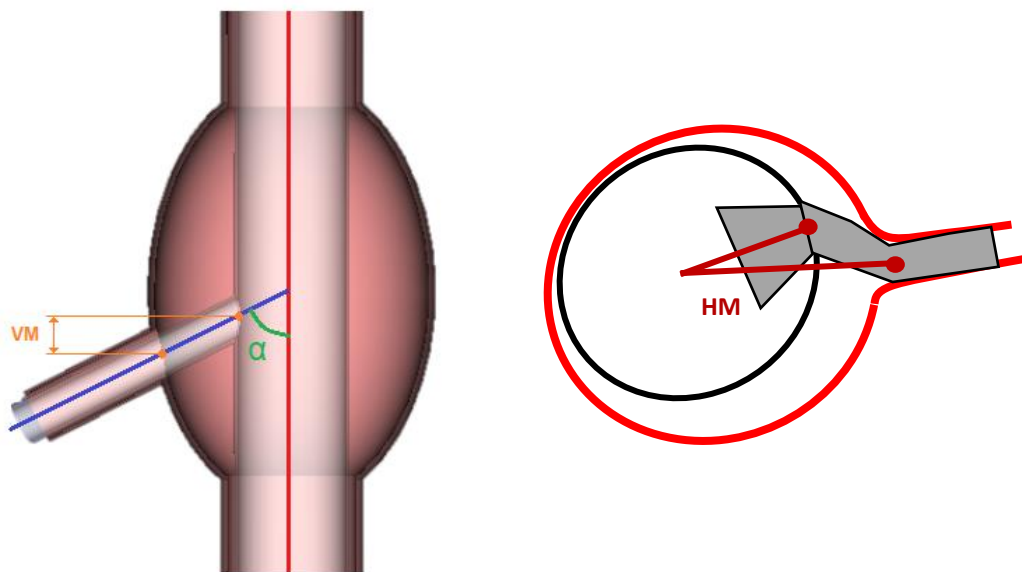


Figura 21: Costruzione geometrica di riferimento per pazienti sottoposti a f-EVAR

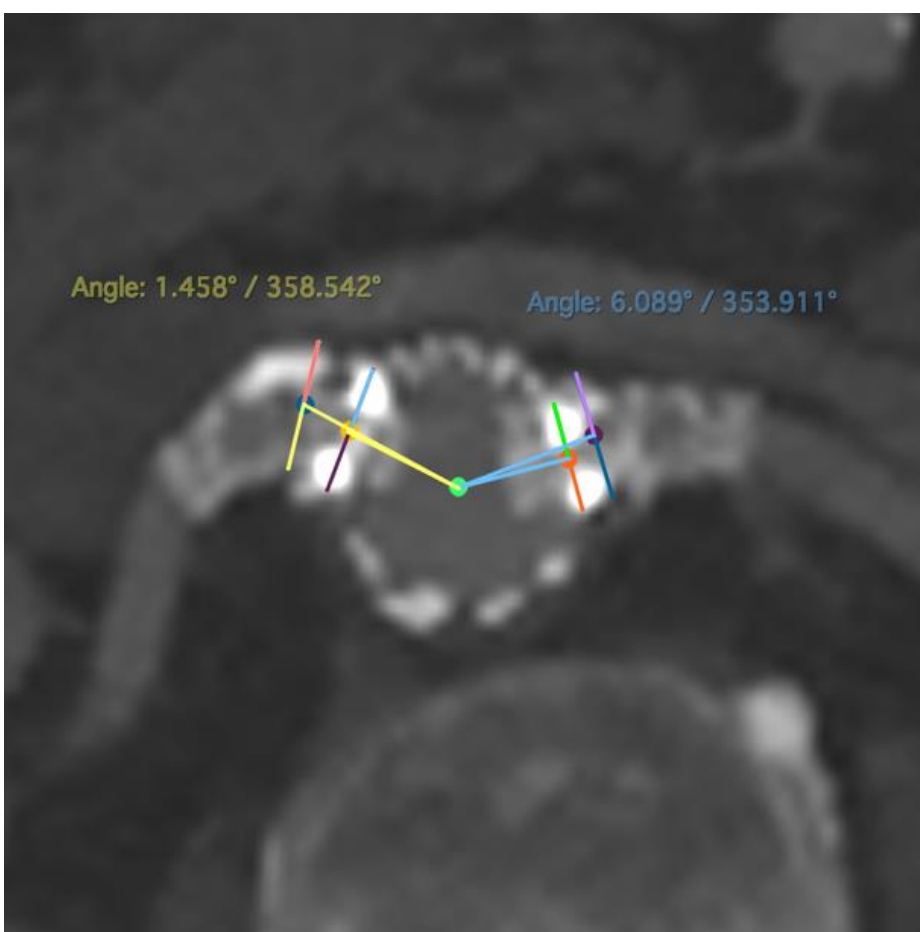
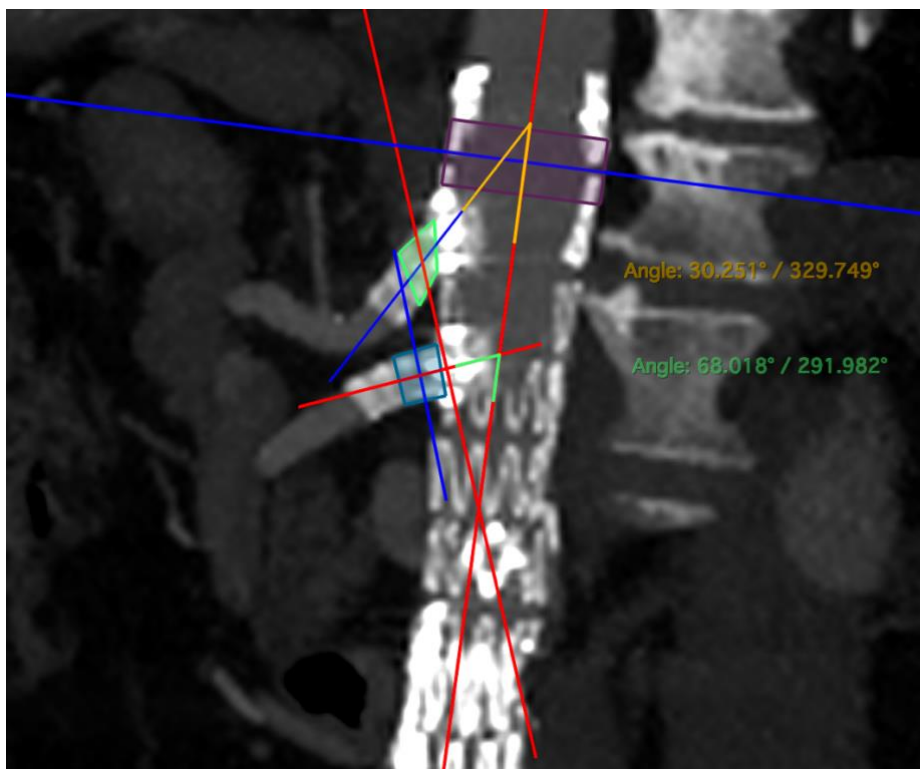


Figura 22: Misurazioni dell'angolo α e dell'HM su immagini 4D-CTA di f-EVAR

3.6 Follow up

Lo studio continuerà con il follow-up del campione e la ripetizione della 4D-CTA al T1 ed al T2 in modo da avere per ciascun paziente tre set di dati acquisiti in tre momenti temporali consecutivi. Le operazioni di costruzione geometrica, di misurazione dei parametri selezionati e di plottaggio dei grafici verranno ripetute ogni volta come precedentemente illustrato. Il fine ultimo di queste procedure sarà quello di evidenziare eventuali cambiamenti nel tempo della cinetica del complesso endoprotesi-bridging stent e di correlare tali variazioni alla durata dell'impianto endovascolare ed all'insorgenza di complicanze correlate ai vasi target.

Nel frattempo, ai fini della presente Tesi di Laurea, i pazienti sono stati monitorati secondo il tradizionale protocollo di follow-up postoperatorio, che in tal caso era principalmente finalizzato a rilevare complicanze correlate ai vasi target.

3.5 Endpoint primari e secondari

L'endpoint primario di tale studio è la descrizione della cinetica del complesso endoprotesi-bridging stent (BS) tramite angioTC dinamica volumetrica.

L'endpoint secondario è invece quello di valutare la relazione tra la cinetica del complesso endoprotesi-BS e l'instabilità dei vasi target, definita come una qualsiasi complicanza correlata ai vasi target che conduce ad endoleak, rottura aneurismatica o morte, occlusione o stenosi del vaso target richiedente reintervento, dissociazione delle componenti protesiche o frattura del bridging stent (141).

3.7 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state riportate sottoforma di numeri relativi e percentuali, mentre le variabili continue sono state registrate come media \pm deviazione standard. Gli outcome tempo-dipendenti, come la libertà da target vessel instability, sono stati descritti mediante stime di Kaplan-Meier.

Sono state utilizzate principalmente statistiche descrittive per riassumere i dati demografici, i fattori di rischio e le comorbidità dei pazienti, nonché la loro storia aortica, le loro caratteristiche anatomiche preoperatorie ed i dati procedurali. Anche per l'analisi cinetica del complesso endoprotesi-BS ci si è avvalsi della statistica descrittiva, finalizzata in tal caso allo studio del delta di ciascun parametro misurato nella sequenza dinamica.

Il confronto tra i vari pazienti esaminati è stato effettuato costruendo dei grafici variabile-tempo, ovvero diagrammi cartesiani raffiguranti il tempo (% del ciclo cardiaco) sull'asse delle ascisse ed il parametro in studio sull'asse delle ordinate, ed accostando tra loro le linee relative all'andamento del suddetto parametro nei vari pazienti per evidenziare eventuali pattern cinetici ripetuti.

4. Risultati

4.1 Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti

Il campione esaminato nello studio è costituito da 5 pazienti in totale, tutti afferenti alla UOC di Chirurgia Vascolare dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I dati demografici, i fattori di rischio e le comorbidità dei suddetti pazienti sono riassunti nella *Tabella III*. In particolare, l'età media del campione era $62,0 \pm 16,7$ anni, tutti i pazienti (100,0%) erano di sesso maschile ed il BMI medio era $23,6 \pm 4,8$ Kg/m². E' stata inoltre indagata l'esposizione a svariati fattori di rischio, a dimostrazione del fatto che ipertensione (80,0%), dislipidemia (80,0%) ed abitudine tabagica (60,0%) sono i principali fattori eziologici della patologia aneurismatica.

La storia aortica dei pazienti è stata raccolta e riassunta nella *Tabella IV*. All'interno del campione selezionato è stato registrato un unico caso (20,0%) di patologia aortica su base genetica: il paziente in questione era affetto da sindrome di Marfan e, non essendo idoneo per il trattamento in chirurgia open, è stato pertanto candidato a riparazione endovascolare. Inoltre, due pazienti (40,0%) erano già stati sottoposti in precedenza ad una riparazione aortica tramite chirurgia tradizionale ed in un caso (20,0%) si è registrata una pregressa riparazione aortica endovascolare.

Per quanto concerne le caratteristiche anatomiche, tra i pazienti arruolati due (40,0%) presentavano un aneurisma dell'aorta addominale iuxtarenale e gli altri tre (60,0%) avevano una diagnosi di aneurisma dell'aorta toracoaddominale di IV tipo. Il diametro massimo dell'aneurisma era in media $63,0 \pm 3,5$ mm. Infine, ulteriori misurazioni aortiche preoperatorie e dati procedurali sono esposti in *Tabella V* e *VI*.

Tabella III: Dati demografici e caratteristiche cliniche del campione in studio

Variabili	Media \pm DS o No. (%)
Dati demografici	
Età (anni)	$62,0 \pm 16,7$
Sesso maschile	5 (100,0%)
BMI (kg/m ²)	$23,6 \pm 4,8$

Fattori di rischio e comorbidità	
Ipertensione	4 (80,0%)
Diabete mellito	2 (40,0%)
Dislipidemia	4 (80,0%)
Tabagismo	3 (60,0%)
CAD	2 (40,0%)
COPD	1 (20,0%)
CKD	1 (20,0%)
PAD	0 (0,0%)
Pregresso TIA/stroke	1 (20,0%)
Pregressa laparotomia	1 (20,0%)

Tabella IV: Storia aortica del campione in studio

Variabili	Media ± DS o No. (%)
Patologia aortica su base genetica	1 (20,0%)
Dissecazione aortica	1 (20,0%)
Pregressa riparazione aortica open	2 (40,0%)
Pregressa riparazione aortica endovascolare	1 (20,0%)
Pregressa riparazione in più tempi	0 (0,0%)
Tipo di riparazione aortica open pregressa	
Arco aortico/Aorta ascendente	1 (20,0%)
Aorta addominale	1 (20,0%)
Nessuna	3 (60,0%)
Tipo di riparazione endovascolare pregressa	
EVAR	1 (20,0%)
Nessuna	4 (80,0%)
Debranching cervicale	
Carotido-succlavio	1 (20,0%)
Nessuno	4 (80,0%)

Tabella V: Caratteristiche anatomiche del campione in studio

Variabili	Media \pm DS o No. (%)
Diametro massimo dell'aneurisma (mm)	63,0 \pm 3,5
Classificazione anatomica dell'aneurisma	
Aneurisma iuxtarenale	2 (40,0%)
Aneurisma toracoaddominale IV	3 (60,0%)
Tripode celiaco	
Diametro (mm)	8,9 \pm 1,2
Angolazione ($^{\circ}$)	42,1 \pm 12,8
Arteria mesenterica superiore	
Diametro (mm)	8,5 \pm 1,6
Angolazione ($^{\circ}$)	52,3 \pm 12,5
Arteria renale destra	
Diametro (mm)	7,7 \pm 0,8
Angolazione ($^{\circ}$)	57,5 \pm 13,1
Arteria renale sinistra	
Diametro (mm)	7,9 \pm 0,5
Angolazione ($^{\circ}$)	69,2 \pm 10,6

Tabella VI: Dati procedurali del campione in studio

Variabili	Media \pm DS o No. (%)
Pazienti sottoposti a procedura b-EVAR	3 (60,0%)
Pazienti sottoposti a procedura f-EVAR	2 (40,0%)
Numero totale di vasi target studiati	17 (100,0%)
Numero di vasi target studiati per paziente	3,40 \pm 0,89
Tipo di endoprotesi aortica branched utilizzata	
Jotec, E-nside	2 (40,0%)
Cook, t-Branch	1 (20,0%)
Tipo di endoprotesi aortica fenestrata utilizzata	
Terumo, Anaconda	1 (20,0%)
Cook	1 (20,0%)

Tipo di vaso target studiato	
Tripode celiaco	5 (100,0%)
Arteria mesenterica superiore	5 (100,0%)
Arteria renale destra	4 (80,0%)
Arteria renale sinistra	3 (60,0%)
Numero di stent utilizzati per vaso target	
Media \pm DS	1,53 \pm 0,72
1	10 (58,8%)
2	5 (29,4%)
3	2 (11,8%)
Tipologia di bridging stent principale	
VBX (Gore)	11 (64,7%)
Tripode celiaco	4 (36,4%)
Arteria mesenterica superiore	2 (18,2%)
Arterie renali	5 (45,4%)
Viabahn (Gore)	1 (5,9%)
Tripode celiaco	0 (0,0%)
Arteria mesenterica superiore	0 (0,0%)
Arterie renali	1 (100,0%)
Covera (Bard)	5 (29,4%)
Tripode celiaco	1 (20,0%)
Arteria mesenterica superiore	3 (60,0%)
Arterie renali	1 (20,0%)

4.2 Analisi cinetica del complesso endoprotesi-BS

Come precedentemente illustrato nella sezione *Materiali e Metodi*, l'analisi cinetica del complesso endoprotesi-bridging stent è stata differenziata sulla base della tecnica di riparazione endovascolare adottata. Sono stati infatti selezionati e misurati parametri differenti nei tre pazienti trattati mediante endoprotesi branched ($n_{b-EVAR} = 3$) rispetto alle variabili registrate nei due pazienti sottoposti ad impianto di endoprotesi fenestrate ($n_{f-EVAR} = 2$). Sono state studiate 17 arterie target in totale.

❖ b-EVAR

Per condurre l'analisi cinetica dell'endoprotesi ramificata, dei suoi branch e dei bridging stent ad essa connessi, si è deciso di considerare il delta (Δ) di ogni parametro, ovvero la differenza tra il valore maggiore ed il valore minore registrato per ogni singola variabile all'interno della sequenza dinamica, e di estrapolarne dati statistici di tipo descrittivo. Ciascun vaso target è stato considerato singolarmente.

In riferimento al tripode celiaco, il delta medio della distanza verticale (VL) era $1,93 \pm 0,32$ mm, mentre quello della distanza orizzontale (HL) era $3,55 \pm 2,58$ mm. Inoltre, il delta medio dell'angolo del branch (α) per il tripode celiaco era $7,20^\circ \pm 3,16^\circ$ e quello dell'angolo del corrispondente bridging stent (β) era $13,41^\circ \pm 8,58^\circ$.

Per quanto concerne l'arteria mesenterica superiore, il delta medio è $2,16 \pm 0,65$ mm per VL, $2,22 \pm 0,84$ mm per HL, $8,54^\circ \pm 3,35^\circ$ per α e $12,91^\circ \pm 2,89^\circ$ per β .

Infine, le arterie renali presentavano un delta medio di $1,43 \pm 0,70$ mm per VL, $1,20 \pm 0,01$ mm per HL, $6,08^\circ \pm 1,27^\circ$ per α e $7,07^\circ \pm 2,50^\circ$ per β .

Tabella VII: Parametri cinetici dei pazienti sottoposti a b-EVAR (n = 3)

Variabili	Media \pm DS o No. (%)
Tripode celiaco	
Δ Distanza Verticale (mm)	$1,93 \pm 0,32$
Δ Distanza Orizzontale (mm)	$3,55 \pm 2,58$
Δ Angolo Branch ($^\circ$)	$7,20 \pm 3,16$
Δ Angolo Bridging Stent ($^\circ$)	$13,41 \pm 8,58$
Arteria mesenterica superiore	
Δ Distanza Verticale (mm)	$2,16 \pm 0,65$
Δ Distanza Orizzontale (mm)	$2,22 \pm 0,84$
Δ Angolo Branch ($^\circ$)	$8,54 \pm 3,35$
Δ Angolo Bridging Stent ($^\circ$)	$12,91 \pm 2,89$
Arterie renali	
Δ Distanza Verticale (mm)	$1,43 \pm 0,70$
Δ Distanza Orizzontale (mm)	$1,20 \pm 0,01$
Δ Angolo Branch ($^\circ$)	$6,08 \pm 1,27$
Δ Angolo Bridging Stent ($^\circ$)	$7,07 \pm 2,50$

Per confrontare l'andamento dei valori durante il ciclo cardiaco nei vari pazienti, sono stati invece costruiti dei grafici come quelli in figura. Anche in questo caso, i singoli vasi target sono stati considerati ed analizzati separatamente.

Nei grafici relativi al tripode celiaco, si possono evidenziare a colpo d'occhio alcuni pattern ricorrenti: considerando ad esempio la distanza verticale, in tutti e tre i pazienti si registra un lievissimo aumento durante le prime fasi del ciclo cardiaco, poi VL si assesta in maniera più o meno costante su valori mediamente più bassi di quelli iniziali. Maggiormente eterogeneo è l'andamento dinamico della distanza orizzontale, che vede un lieve incremento iniziale soltanto in due dei tre pazienti esaminati. Si deduce quindi che il branch del tripode celiaco ed il bridging stent ad esso connesso oscillino all'interno della sacca aneurismatica esclusa più in direzione orizzontale che verticale (*Figura 18*).

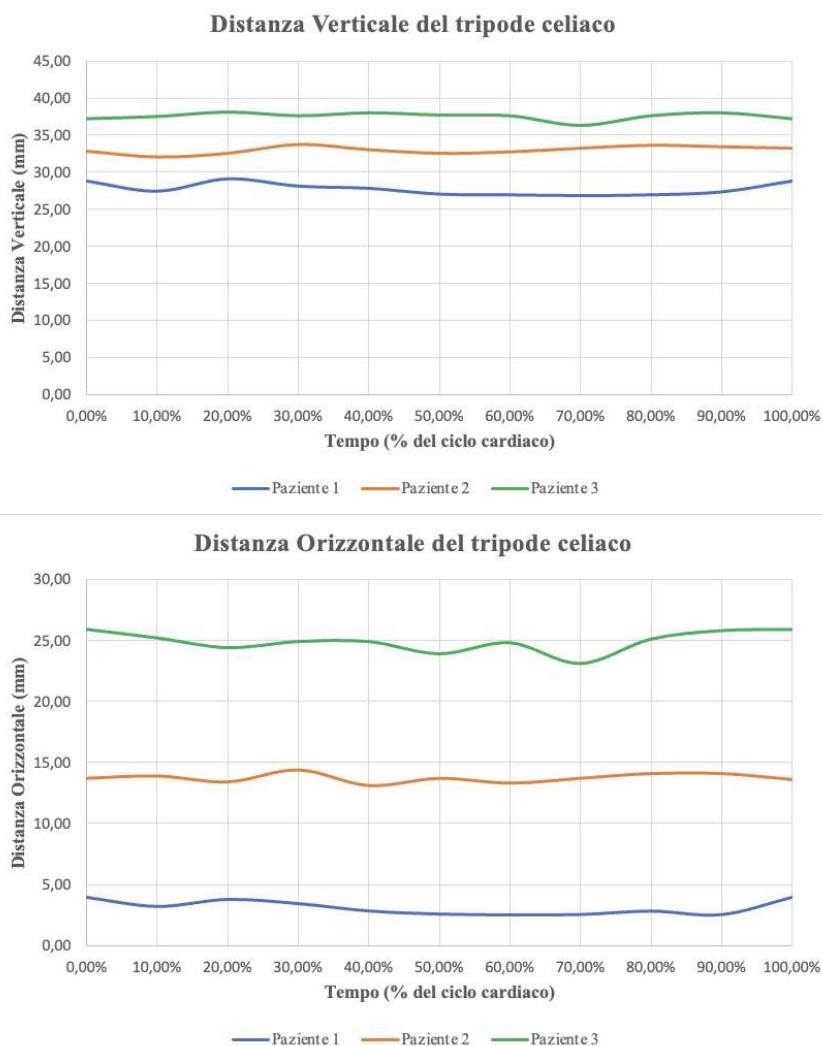


Figura 18: Grafici sull'andamento dinamico di VL e di HL relativi al tripode celiaco

Passando in rassegna gli angoli del tripode celiaco, si nota invece che l'andamento dell'angolo α risulta simile solo in due pazienti (*Pazienti 2 e 3*) su tre: dagli elevati valori iniziali si registra un calo più o meno graduale che interessa il primo terzo del ciclo cardiaco, dopodiché si osservano oscillazioni variabili ed un rialzo finale. Anche per l'angolo β si può riconoscere un pattern analogo in due pazienti (*Pazienti 1 e 3*) su tre, tanto che la prima parte della curva è sostanzialmente sovrapponibile. Il trend dell'angolo α dimostra la presenza di un movimento di maggiore escursione del branch nelle fasi iniziali del ciclo cardiaco, seguito da oscillazioni modeste. L'angolo β è invece piuttosto costante nel tempo (*Fig. 23*).

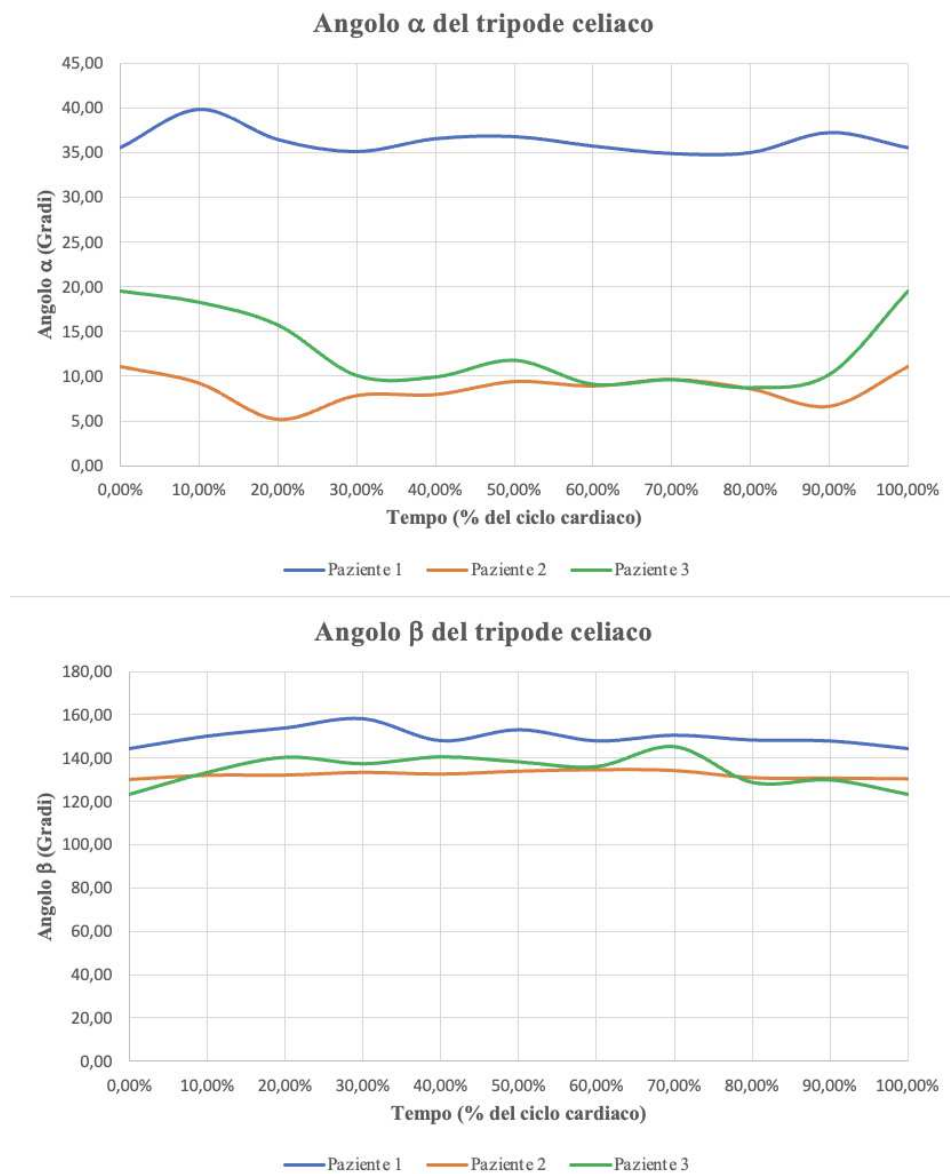


Figura 23: Grafici sull'andamento dinamico di α e β relativi al tripode celiaco

Prendendo in considerazione i grafici relativi all'arteria mesenterica superiore, si nota un chiaro pattern cinetico soprattutto in riferimento all'andamento degli angoli α e β . Nella fattispecie, l'angolo α tende a formare un picco iniziale, si riduce in tutti e tre i pazienti verso il 30-40% del ciclo cardiaco per poi incrementare nuovamente la sua ampiezza alla fine dello stesso. Si può ipotizzare dunque che nelle prime fasi dell'acquisizione TC il branch per l'AMS sia più angolato rispetto all'endoprotesi centrale, che diventi via via sempre più parallelo ad essa nel primo terzo del ciclo cardiaco e che ritorni ad essere maggiormente angolato alla fine. Anche l'angolo β osserva un chiaro pattern cinetico: si parte da valori iniziali piuttosto elevati, si registra un brusco calo intorno al 30% del ciclo cardiaco, un altrettanto repentino picco intorno al 50% e poi la rapida diminuzione dell'ampiezza fino al 70%, con un altro picco verso le fasi finali dell'acquisizione (Fig. 24).

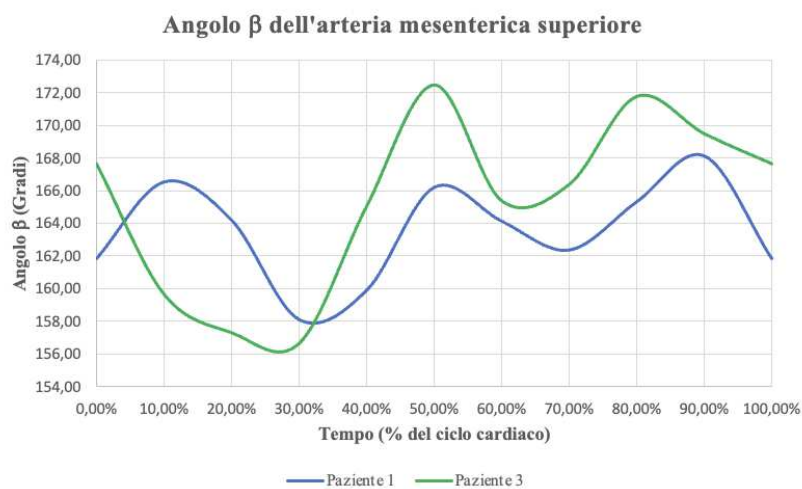
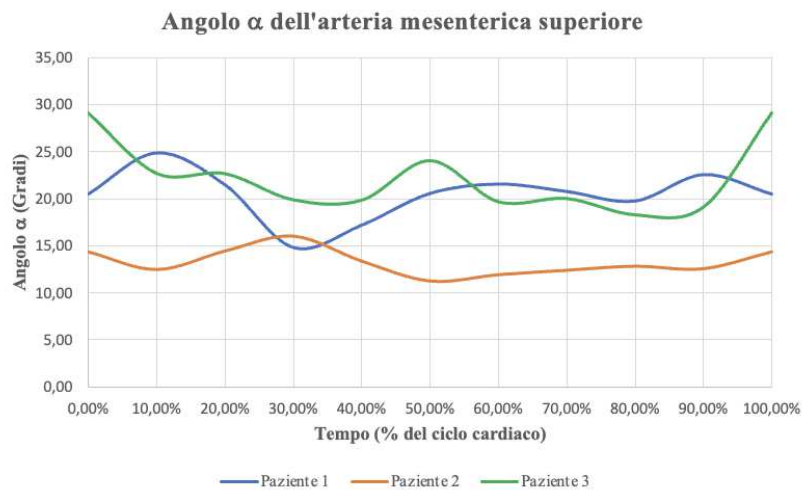


Figura 24: Grafici sull'andamento dinamico di α e β relativi all'AMS

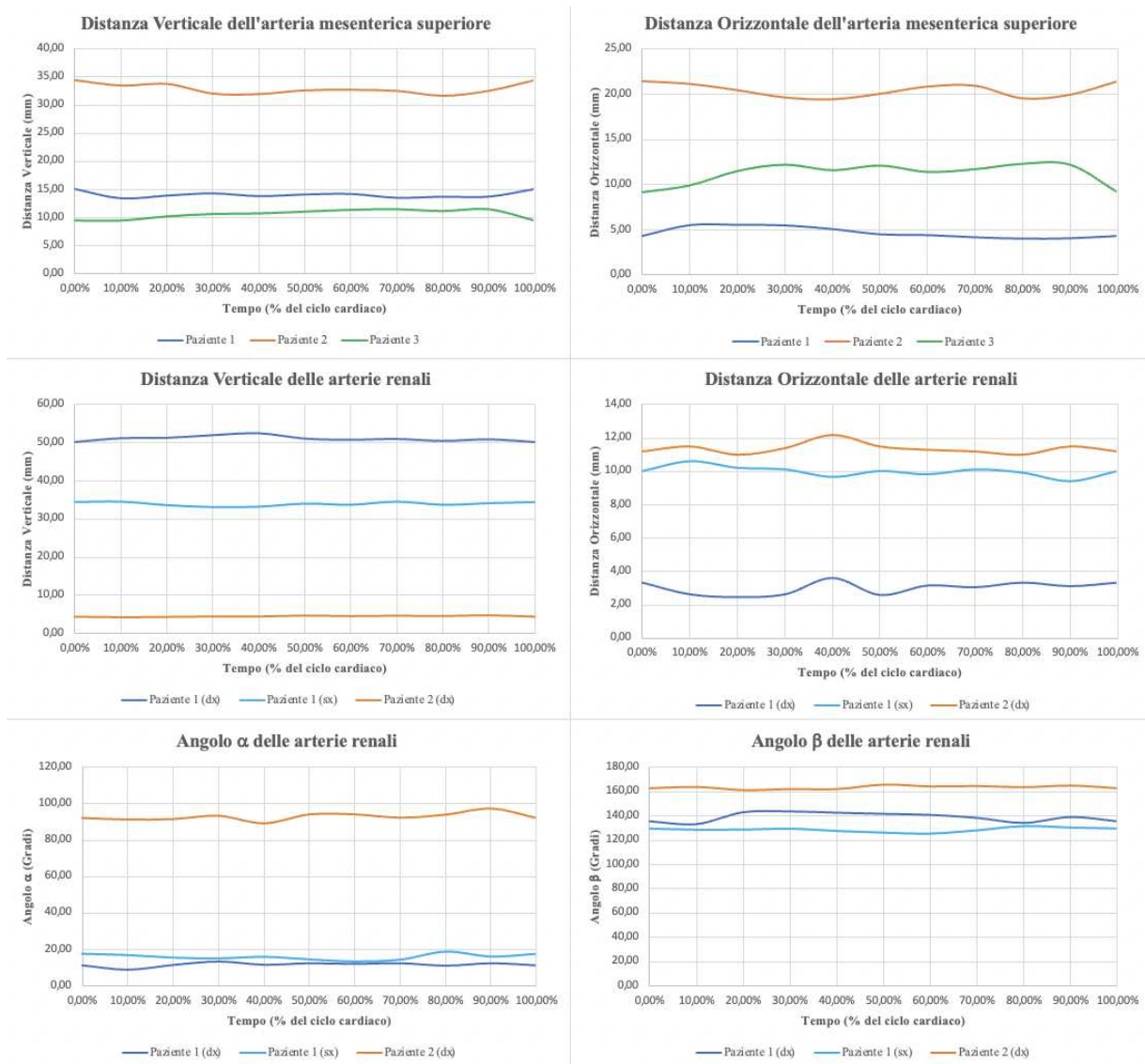


Figura 25: Grafici sull'andamento dinamico dei parametri relativi ad AMS e AARR

Per quanto riguarda invece le distanze verticali ed orizzontali dell'AMS e delle arterie renali, dai grafici si possono ricavare poche informazioni in quanto i valori si mantengono pressochè costanti, con poche oscillazioni non coerenti tra i vari pazienti. Il medesimo discorso può essere applicato anche all'andamento dinamico degli angoli α e β relativi alle arterie renali (Figura 25).

Laddove sono presenti meno curve rispetto alle attese, non è stato possibile misurare il parametro del vaso target in questione a causa della mancanza di proiezioni 4D-CTA adeguate per effettuare le rilevazioni debite.

❖ f-EVAR

Quanto illustrato in precedenza per le endoprotesi branched è valido anche per le endoprotesi fenestrate: l'analisi cinetica è stata condotta avvalendosi della statistica descrittiva focalizzata sul Δ dei vari parametri. Anche in questo caso, ciascun vaso target è stato studiato separatamente. I parametri misurati risultano tuttavia in numero inferiore rispetto a quanto atteso: da un lato non è stato possibile misurare il misalignment orizzontale (HM) in uno dei due pazienti per mancanza di immagini appropriate, dall'altro il misalignment verticale (VM) è risultato nullo e si è mantenuto tale per tutta la durata dell'acquisizione TC in entrambi i pazienti. Si procede dunque con l'analisi statistica del solo angolo α .

Il delta medio dell'angolo α relativo al tripode celiaco era $6,44^\circ \pm 3,56^\circ$, quello relativo all'arteria mesenterica superiore era $7,95^\circ \pm 0,82^\circ$ ed infine quello relativo alle arterie renali era $5,95^\circ \pm 2,18^\circ$.

Tabella VIII: Parametri cinetici dei pazienti sottoposti a f-EVAR (n = 2)

Variabili	Media \pm DS o No. (%)
Tripode celiaco	
Δ Angolo α ($^\circ$)	$6,44 \pm 3,56$
Arteria mesenterica superiore	
Δ Angolo α ($^\circ$)	$7,95 \pm 0,82$
Arterie renali	
Δ Angolo α ($^\circ$)	$5,95 \pm 2,18$

Come per il b-EVAR, anche nell'ambito del f-EVAR sono stati operati dei confronti tra i vari pazienti per quanto concerne l'angolo α . Tuttavia, non sono stati osservati pattern cinetici ricorrenti per nessuno dei vasi target. Si riporta alla pagina seguente anche l'andamento dinamico del misalignment orizzontale dei vasi target, parametro che è stato possibile misurare unicamente in un paziente (*Figura 26*).

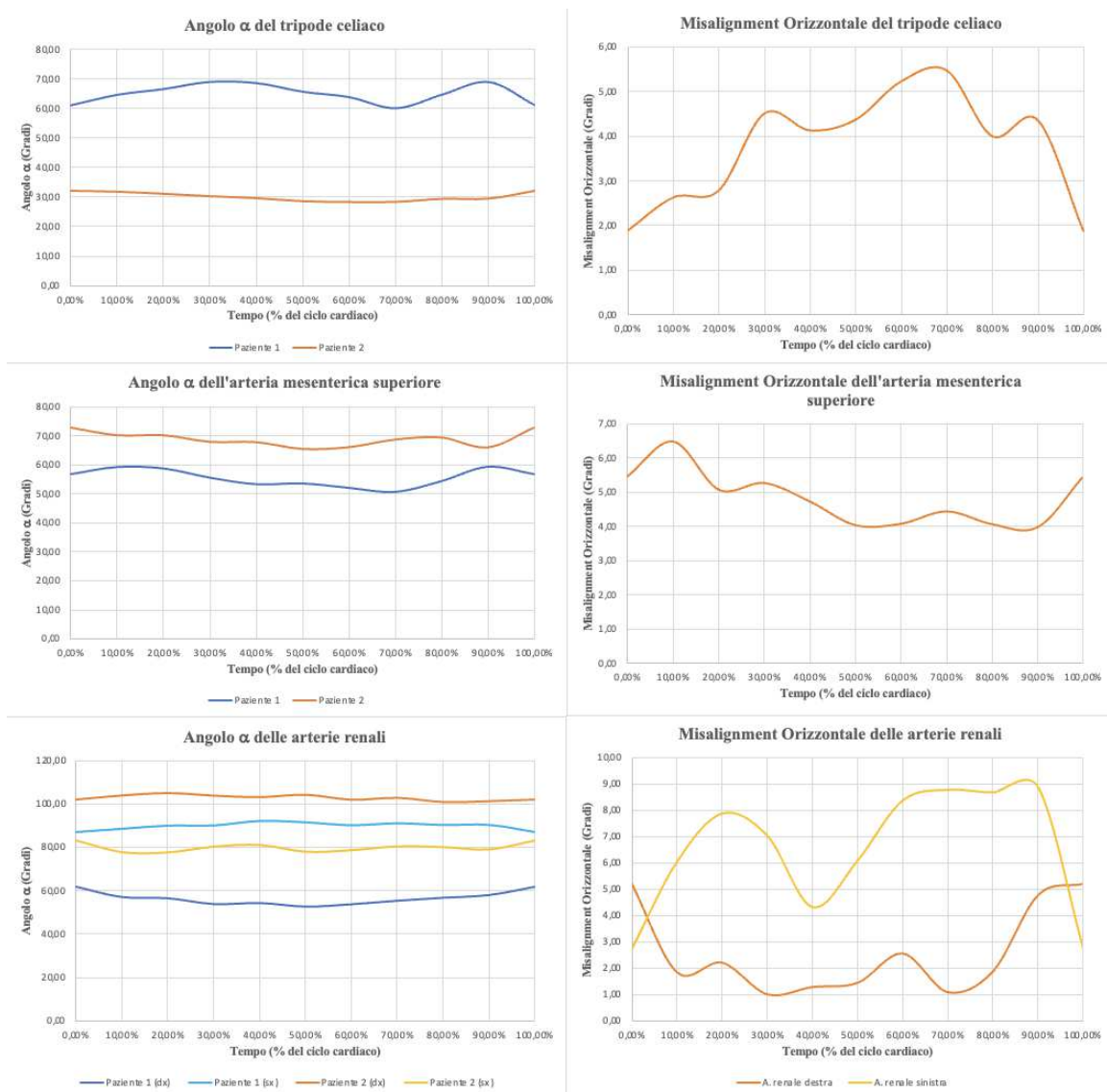


Figura 26: Grafici sull'andamento dinamico dell'angolo α e dell'HM relativi ai vasi target

4.3 Instabilità dei vasi target

Durante un follow-up complessivo di 33 mesi (mediana: 11 mesi, con intervallo Min-Max di 4-33 mesi), si sono verificate in totale 3 complicanze correlate ai vasi target, tra cui due endoleak di tipo III a carico delle arterie renali ed una occlusione del bridging stent inserito nell'arteria renale di destra. Tali eventi clinici sono stati riscontrati tutti nel medesimo paziente, che è di conseguenza diventato monorene funzionale. Non si sono verificati casi di rottura aneurismatica o morte dovuti ai vasi target, né tantomeno si sono registrate complicanze come la separazione delle componenti protesiche o la frattura dei bridging stent.

5. Discussione

Il trattamento degli aneurismi aortici toracoaddominali, pararenali e iuxtarenali rappresenta tutt'oggi una delle maggiori sfide della chirurgia vascolare. In tempi recenti, l'approccio endovascolare ha acquisito sempre più credito presso i grandi centri di chirurgia vascolare, fino a risultare spesso preferibile rispetto alla riparazione chirurgica a cielo aperto in virtù della sua minore invasività e dei suoi inferiori tassi di morbilità e mortalità perioperatoria. In linea con tale crescente ricorso all'esclusione endovascolare degli aneurismi aortici complessi, nel corso delle ultime due decadi sono stati registrati rilevanti miglioramenti tecnologici sia nell'ambito delle endoprotesi aortiche principali, branched o fenestrate che siano, che in quello dei bridging stent. Tali avanzamenti hanno di fatto permesso di ottenere risultati sempre più promettenti in termini di efficacia, sicurezza, successo tecnico, tassi di pervietà dei vasi target e libertà da decessi aneurisma-correlati. Permane tuttavia un consistente aumento della complessità tecnica della procedura di impianto nonché del tasso di complicazioni a medio e lungo termine derivato dall'incorporazione dei vasi target. Molti studi si sono pertanto concentrati nell'approfondire l'influenza delle caratteristiche anatomiche preoperatorie delle arterie target sull'outcome degli interventi di b-EVAR e f-EVAR (179-182). Inoltre, sono state condotte anche approfondite indagini circa le caratteristiche geometriche postoperatorie del complesso endoprotesi-bridging stent ed è stata descritta la loro possibile correlazione con l'instabilità dei vasi target (183-184). Queste analisi geometriche, seppur molto informative, sono state eseguite avvalendosi di una angioTC statica tradizionale, non tenendo quindi conto della dimensione temporale. Il presente studio è stato invece concepito per descrivere le variazioni dinamiche durante il ciclo cardiaco dei principali parametri geometrici correlati ad instabilità dei vasi target, sfruttando a tal fine la moderna tecnologia dell'angioTC dinamica volumetrica. I risultati ottenuti necessitano, in ogni caso, di una contestualizzazione e di un'interpretazione differenti a seconda che si consideri la tecnica di riparazione endovascolare b-EVAR o f-EVAR.

Per quanto concerne le endoprotesi branched, è stata dimostrata da vari studi recenti l'esistenza di caratteristiche anatomiche preoperatorie dei vasi target che influenzano potenzialmente l'outcome chirurgico, come l'orientamento, l'angolo di emergenza e la tortuosità dell'arteria target. Questo è particolarmente vero, ad esempio, per le arterie renali, le quali presentano generalmente un'angolazione ed un indice di tortuosità elevati, oltre che un ridotto calibro ed un'ampia mobilità: tutti questi fattori, combinati, giustificano i maggiori tassi di reintervento registrati per complicanze dovute alle arterie renali rispetto a quelle connesse ai vasi viscerali. In aggiunta, sono stati esaminati in precedenza anche gli effetti della lunghezza e della tortuosità del branch sugli outcome a breve e medio termine della procedura di b-EVAR: lo studio in questione ha dimostrato che una distanza verticale (VL) inferiore a 50 mm ed una lunghezza totale del branch compresa tra 60 e 100 mm sono correlate ad inferiori tassi di instabilità dei vasi target. Tali standard geometrici sono però più difficili da raggiungere qualora vengano utilizzati dispositivi off-the-shelf: se le endoprotesi branched custom-made sono costruite in modo che ogni singolo branch sia ad un'altezza differente conformemente alla specifica distanza richiesta per ciascun vaso target, le endoprotesi branched off-the-shelf potrebbero avere invece delle limitazioni in tal senso in quanto la posizione dei vari branch è fissa e, in ultima analisi, dipende dalla specifica sede di emergenza dell'arteria mesenterica superiore. Le istruzioni tecniche seguite durante la fase d'impianto prevedono infatti il dispiegamento del branch per l'arteria mesenterica superiore circa 2,5 cm al di sopra dell'origine della stessa, di conseguenza la distanza verticale tra le braghette destinate alle arterie renali e la loro emergenza potrebbe essere consistente. Poiché nei pazienti inclusi nel presente studio e sottoposti a b-EVAR sono stati impiantati unicamente dispositivi off-the-shelf, questa criticità risulta particolarmente attuale. Nello specifico, durante il follow-up del campione in studio si è registrato un caso di endoleak di tipo III con successiva occlusione del bridging stent inserito nell'arteria renale destra che conferma le rilevazioni dello studio precedentemente citato ed aggiunge un ulteriore elemento meritevole di approfondimento: il vaso target in questione presentava infatti una VL superiore ai 50 mm raccomandati, che si manteneva tale per tutta la durata del ciclo cardiaco. Inoltre, il delta relativo alla VL della suddetta arteria era il più elevato in assoluto

tra quelli delle altre arterie renali del campione (2,30 mm contro una media di $1,43 \pm 0,70$ mm). Questo dato potrebbe farci presupporre che il bridging stent del vaso target in questione disponesse di una maggiore libertà di movimento all'interno della sacca aneurismatica esclusa, tanto da poter scorrere lievemente in direzione verticale all'interno del branch e variare la VL in maniera consistente. In effetti, anche l'angolo β dell'arteria renale considerata ha una grande variabilità durante il ciclo cardiaco rispetto alle altre arterie renali studiate (Δ di $10,37^\circ$ contro una media di $7,07^\circ \pm 2,50^\circ$), informazione che confermerebbe questo scorrimento. Si potrebbe dunque ipotizzare che tale mobilità paradossa sia stata la causa della conseguente infiltrazione di sangue nella sacca aneurismatica esclusa e, quindi, dell'endoleak di tipo III e della successiva occlusione del bridging stent. Inoltre, il paziente in cui si è verificato questo evento di instabilità dei vasi target era affetto da sindrome di Marfan, patologia del tessuto connettivo che potrebbe in parte giustificare i valori mediamente più elevati del Δ registrati in tale paziente rispetto agli altri soggetti. Nonostante questa supposizione sia ragionevole, la numerosità campionaria non ha permesso di confermare dal punto di vista statistico tali correlazioni cliniche. Per la stessa motivazione, ci si è limitati a descrivere l'andamento dinamico anche degli altri due parametri, senza evidenziare correlazioni statisticamente significative: nei pazienti b-EVAR si osserva in linea di massima una maggiore variabilità nel tempo degli angoli α e β ed una relativa costanza di VL ed HL.

Similmente a quanto appena illustrato per il b-EVAR, anche nell'ambito della tecnica f-EVAR la stabilità dei device che permettono l'incorporazione dei vasi target rappresenta tutt'ora un elemento cruciale se si considera che fino al 25% dei pazienti richiede un reintervento a causa dell'insorgenza durante il follow-up di complicanze correlate ai vasi target stessi, come occlusioni ed endoleak. L'applicazione di alcuni accorgimenti procedurali e tecnici dovrebbe teoricamente garantire risultati ottimali e durevoli: da un lato la fenestrazione dovrebbe essere perfettamente allineata all'arteria target, dall'altro il bridging stent dovrebbe offrire una tenace fissazione all'endoprotesi principale ed una buona resistenza alla compressione, al kinking o alla frattura, oltre che raggiungere un sealing sufficiente all'interno del vaso target. Alla luce di ciò, sono stati recentemente studiati alcuni

determinanti geometrici dell'instabilità dei vasi target in pazienti trattati mediante endoprotesi fenestrate, ottenendo di fatto risultati promettenti: la principale scoperta riguarda la variabile bridging length (BL), definita come la distanza tra l'endograft aortico e l'origine dell'arteria target considerata, che risulta strettamente correlata al tasso di insorgenza di instabilità dei vasi target durante il follow-up, specialmente qualora raggiunga valori superiori a 5 mm (183). Una spiegazione plausibile per tale correlazione è che il bridging stent risulta costantemente soggetto ad uno stress meccanico cronico derivato dai movimenti respiratori e del ciclo cardiaco, che produce un attrito reiterato tra l'endoprotesi principale ed il bridging stent e tra quest'ultimo e la parete dell'arteria target. La presenza di un'elevata BL va ad incrementare lo spazio disponibile per questi movimenti tra le diverse componenti protesiche, aumentando dunque la probabilità di insorgenza di complicanze dei vasi target. Inoltre, è stato dimostrato che maggiore è la distanza tra la fenestrazione e l'ostio dell'arteria target e più difficile è il raggiungimento di un buon allineamento della fenestrazione stessa, tanto che vi è una relazione direttamente proporzionale tra la BL ed il misalignment orizzontale (HM). Non essendo stato possibile misurare la BL sulle sequenze dinamiche oggetto del nostro studio, ci si è focalizzati sull'HM ed è stata riscontrata un'ampia variazione dei suoi valori durante il ciclo cardiaco, specialmente se si considerano le arterie renali (Δ medio delle renali di $5,18^\circ \pm 1,38^\circ$ contro un Δ dell'AC di $3,61^\circ$ ed un Δ dell'AMS di $2,50^\circ$). Tale rilevazione conferma l'assunto secondo cui le arterie renali sono associate ad un maggior rischio di instabilità rispetto agli altri vasi target, tuttavia le implicazioni cliniche dell'ampia variabilità dell'HM sono ancora da chiarire. Per quanto concerne invece il VM, esso si è rivelato nullo o comunque non misurabile per tutta la durata del ciclo cardiaco, pertanto si può dedurre che le endoprotesi fenestrate sono più soggette a movimenti di rotazione assiale che a moti di scivolamento in senso cranio-caudale. Infine, un'altra possibile annotazione riguarda la maggiore variabilità dell'angolo α riscontrata nel paziente in cui era stata impiantata l'endoprotesi fenestrata Anaconda (Terumo), rilevazione in linea con il particolare design della protesi. Anche in questo caso, tuttavia, la scarsa numerosità campionaria e la breve durata del follow-up non hanno consentito di avanzare conclusioni statisticamente significative circa l'impatto della cinetica sulla dimensione clinica.

Lo studio in questione presenta importanti limitazioni. In primis, l'analisi si è concentrata su un numero molto limitato di pazienti afferenti ad un unico centro. Essi sono stati inoltre selezionati caso per caso, tenendo in considerazione la storia clinica e le caratteristiche anatomiche; ciò dà quindi adito ad un possibile bias di selezione. Le misurazioni sulle immagini 4D-CTA sono state svolte manualmente e sono dunque soggette ad un possibile errore sistematico, reso molto probabile dall'entità millimetrica delle stesse. Infine, lo scarso numero di eventi ha sicuramente limitato l'accuratezza dell'analisi statistica, rendendo pertanto necessario un follow-up più lungo in modo da giungere a conclusioni più solide.

I risultati finora ottenuti sono molto promettenti ma insufficienti per avanzare ipotesi concrete. Lo studio proseguirà con l'ampliamento della casistica considerata e l'acquisizione per ogni paziente di ulteriori sequenze 4D-CTA al T1 ed al T2 da raffrontare con quelle già ottenute. Si cercherà poi di correlare eventuali variazioni dei parametri dinamici nel tempo agli eventi clinici verificatisi nel frattempo.

6. Conclusioni

Il presente studio ha permesso di dimostrare, in via del tutto preliminare, che i parametri geometrici postoperatori misurati con l'ausilio dell'angioTC dinamica volumetrica in pazienti trattati mediante endoprotesi branched o fenestrate sono sottoposti a variazioni significative durante il ciclo cardiaco. Nell'ambito delle endoprotesi branched, i parametri caratterizzati da maggiore variabilità durante il ciclo cardiaco sono gli angoli α e β , a fronte della relativa costanza della VL e della HL. Per quanto riguarda invece le endoprotesi fenestrate, è stato possibile appurare come il VM sia essenzialmente nullo e si mantenga tale per tutta la durata del ciclo cardiaco. Al contrario, è stata osservata in tutti i vasi target un'ampia variabilità dell'HM nel tempo, rilevazione meritevole di opportuno approfondimento. Sia nei pazienti sottoposti a b-EVAR che nei pazienti sottoposti a f-EVAR sono state evidenziate oscillazioni dinamiche rilevanti dei parametri studiati a carico delle arterie renali; ciò potrebbe essere messo in relazione con la loro maggiore tendenza a sviluppare instabilità durante il follow-up. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare l'attendibilità dei risultati ottenuti e per correlare l'andamento dinamico dei parametri investigati con l'eventuale insorgenza di complicanze connesse ai vasi target.

Bibliografia

1. Johnston, K. W., Rutherford, R. B., Tilson, M. D., Shah, D. M., Hollier, L., & Stanley, J. C. (1991). Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of Vascular Surgery*, *13*(3), 452–458. ([Sweeting et al., 2018](#))
2. Kent, K. C. (2014). Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, *371*(22), 2101–2108. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1401430>
3. Lederle, F. A., Walker, J. M., & Reinke, D. B. (1988). Selective screening for abdominal aortic aneurysms with physical examination and ultrasound. *Archives of Internal Medicine*, *148*(8), 1753–1756.
4. Sweeting, M. J., Masconi, K. L., Jones, E., Ulug, P., Glover, M. J., Michaels, J. A., Bown, M. J., Powell, J. T., & Thompson, S. G. (2018). Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*, *392*(10146), 487–495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31222-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31222-4)
5. Wanhainen, A. (2008). How to define an abdominal aortic aneurysm—Influence on epidemiology and clinical practice. *Scandinavian Journal of Surgery: SJS: Official Organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, *97*(2), 105–109; discussion 109. <https://doi.org/10.1177/145749690809700204>

6. Mathur, A., Mohan, V., Ameta, D., Gaurav, B., & Haranahalli, P. (2016). Aortic aneurysm. *Journal of Translational Internal Medicine*, 4(1), 35–41. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0008>

7. Isselbacher, E. M. (2005). Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, 111(6), 816–828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>

8. Matsumoto, T. (2019). Anatomy and Physiology for the Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Annals of Vascular Diseases*, 12(3), 329–333. <https://doi.org/10.3400/avd.ra.19-00077>

9. Crawford, E. S., Beckett, W. C., & Greer, M. S. (1986). Juxtarenal infrarenal abdominal aortic aneurysm. Special diagnostic and therapeutic considerations. *Annals of Surgery*, 203(6), 661–670. <https://doi.org/10.1097/00000658-198606000-00011>

10. Gregorio Brevetti, Eugenio Laurenzano, Julieta Isabel De Maio, & Massimo Chiariello. (2007). L'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2007Settembre. <https://doi.org/10.1714/686.7950>

11. Studzińska, D., Rudel, B., Polok, K., Lewandowski, K., Studziński, K., Gajdosz, A., Oo, A., Szczeklik, M., Zaczek, M., Zaniewski, M., & Szczeklik, W. (2019). Infrarenal versus Suprarenal Abdominal Aortic Aneurysms: Comparison of Associated Aneurysms and Renal Artery Stenosis. *Annals of Vascular Surgery*, 58, 248-254.e1. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.10.044>

12. Crawford, E. S., Crawford, J. L., Safi, H. J., Coselli, J. S., Hess, K. R., Brooks, B., Norton, H. J., & Glaeser, D. H. (1986). Thoracoabdominal aortic aneurysms: Preoperative and intraoperative factors determining immediate

and long-term results of operations in 605 patients. *Journal of Vascular Surgery*, 3(3), 389–404. <https://doi.org/10.1067/mva.1986.avs0030389>

13. Safi, H. J., Winnerkvist, A., Miller, C. C., Iliopoulos, D. C., Reardon, M. J., Espada, R., & Baldwin, J. C. (1998). Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *The Annals of Thoracic Surgery*, 66(4), 1204–1209. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00781-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00781-4)
14. Svensjö, S., Björck, M., Gürtelschmid, M., Djavani Gidlund, K., Hellberg, A., & Wanhainen, A. (2011). Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*, 124(10), 1118–1123. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379>
15. Sidloff, D., Stather, P., Dattani, N., Bown, M., Thompson, J., Sayers, R., & Choke, E. (2014). Aneurysm global epidemiology study: Public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*, 129(7), 747–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005457>
16. Sampson, U. K. A., Norman, P. E., Fowkes, F. G. R., Aboyans, V., Song, Y., Harrell, F. E., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Criqui, M. H., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. (2014). Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global Heart*, 9(1), 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.12.009>
17. Nordon, I. M., Hinchliffe, R. J., Loftus, I. M., & Thompson, M. M. (2011). Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nature Reviews. Cardiology*, 8(2), 92–102. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.180>

18. McFarlane, M. J. (1991). The epidemiologic necropsy for abdominal aortic aneurysm. *JAMA*, 265(16), 2085–2088. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/385714>
19. Oliver-Williams, C., Sweeting, M. J., Turton, G., Parkin, D., Cooper, D., Rodd, C., Thompson, S. G., Earnshaw, J. J., & Gloucestershire and Swindon Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. (2018). Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *The British Journal of Surgery*, 105(1), 68–74. <https://doi.org/10.1002/bjs.10715>
20. Scott, R. A. P., Bridgewater, S. G., & Ashton, H. A. (2002). Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *The British Journal of Surgery*, 89(3), 283–285. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.02014.x>
21. Norman, P. E., & Powell, J. T. (2007). Abdominal aortic aneurysm: The prognosis in women is worse than in men. *Circulation*, 115(22), 2865–2869. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671859>
22. Vardulaki, K. A., Prevost, T. C., Walker, N. M., Day, N. E., Wilmink, A. B., Quick, C. R., Ashton, H. A., & Scott, R. A. (1999). Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Estimates from 500 screen detected cases. *Journal of Medical Screening*, 6(1), 50–54. <https://doi.org/10.1136/jms.6.1.50>
23. Lederle, F. A., Johnson, G. R., Wilson, S. E., Littooy, F. N., Krupski, W. C., Bandyk, D., Acher, C. W., Chute, E. P., Hye, R. J., Gordon, I. L., Freischlag, J., Averbook, A. W., & Makaroun, M. S. (2000). Yield of repeated screening for abdominal aortic aneurysm after a 4-year interval. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators.

Archives of Internal Medicine, 160(8), 1117–1121.
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.8.1117>

24. Forsdahl, S. H., Singh, K., Solberg, S., & Jacobsen, B. K. (2009). Risk factors for abdominal aortic aneurysms: A 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. *Circulation*, 119(16), 2202–2208.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.817619>
25. Salem, M. K., Rayt, H. S., Hussey, G., Rafelt, S., Nelson, C. P., Sayers, R. D., Naylor, A. R., & Nasim, A. (2009). Should Asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 38(6), 748–749.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.07.012>
26. Jacomelli, J., Summers, L., Stevenson, A., Lees, T., & Earnshaw, J. J. (2016). Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *The British Journal of Surgery*, 103(9), 1125–1131.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10173>
27. Grøndal, N., Søgaaard, R., & Lindholt, J. S. (2015). Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *The British Journal of Surgery*, 102(8), 902–906.
<https://doi.org/10.1002/bjs.9825>
28. Lee, E. S., Pickett, E., Hedayati, N., Dawson, D. L., & Pevec, W. C. (2009). Implementation of an aortic screening program in clinical practice: Implications for the Screen For Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act. *Journal of Vascular Surgery*, 49(5), 1107–1111.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.12.008>

29. Achneck, H. E., Rizzo, J. A., Tranquilli, M., & Elefteriades, J. A. (2007). Safety of thoracic aortic surgery in the present era. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84(4), 1180–1185; discussion 1185. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.05.038>
30. Bickerstaff, L. K., Pairolero, P. C., Hollier, L. H., Melton, L. J., Van Peenen, H. J., Cherry, K. J., Joyce, J. W., & Lie, J. T. (1982). Thoracic aortic aneurysms: A population-based study. *Surgery*, 92(6), 1103–1108.
31. Clouse, W. D., Hallett, J. W., Schaff, H. V., Gayari, M. M., Ilstrup, D. M., & Melton, L. J. (1998). Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. *JAMA*, 280(22), 1926–1929. <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1926>
32. Aggarwal, S., Qamar, A., Sharma, V., & Sharma, A. (2011). Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Experimental and Clinical Cardiology*, 16(1), 11–15.
33. Sakalihan, N., Limet, R., & Defawe, O. D. (2005). Abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*, 365(9470), 1577–1589. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66459-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66459-8)
34. Reed, D., Reed, C., Stemmermann, G., & Hayashi, T. (1992). Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*, 85(1), 205–211. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.1.205>
35. Tilson, M. D. (1992). Aortic aneurysms and atherosclerosis. *Circulation*, 85(1), 378–379. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.1.378>

36. Xu, C., Zarins, C. K., & Glagov, S. (2001). Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*, 33(1), 91–96. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.109744>
37. Defawe, O. D., Colige, A., Lambert, C. A., Munaut, C., Delvenne, P., Lapière, C. M., Limet, R., Nusgens, B. V., & Sakalihasan, N. (2003). TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovascular Research*, 60(1), 205–213. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00513-3](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00513-3)
38. Brady, A. R., Thompson, S. G., Fowkes, F. G. R., Greenhalgh, R. M., Powell, J. T., & UK Small Aneurysm Trial Participants. (2004). Abdominal aortic aneurysm expansion: Risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation*, 110(1), 16–21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133279.07468.9F>
39. Vardulaki, K. A., Walker, N. M., Day, N. E., Duffy, S. W., Ashton, H. A., & Scott, R. A. (2000). Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *The British Journal of Surgery*, 87(2), 195–200. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01353.x>
40. Blanchard, J. F. (1999). Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Epidemiologic Reviews*, 21(2), 207–221. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017997>
41. Blanchard, J. F., Armenian, H. K., & Friesen, P. P. (2000). Risk factors for abdominal aortic aneurysm: Results of a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 151(6), 575–583. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010245>

42. Clifton, M. A. (1977). Familial abdominal aortic aneurysms. *The British Journal of Surgery*, 64(11), 765–766. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800641102>
43. Ogata, T., MacKean, G. L., Cole, C. W., Arthur, C., Andreou, P., Tromp, G., & Kuivaniemi, H. (2005). The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: An analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia, Canada. *Journal of Vascular Surgery*, 42(5), 891–897. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.002>
44. Frydman, G., Walker, P. J., Summers, K., West, M., Xu, D., Lightfoot, T., Codd, C., Dique, T., & Nataatmadja, M. (2003). The value of screening in siblings of patients with abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 26(4), 396–400. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(03\)00316-2](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(03)00316-2)
45. Kuivaniemi, H., Shibamura, H., Arthur, C., Berguer, R., Cole, C. W., Juvonen, T., Kline, R. A., Limet, R., Mackean, G., Norrgård, O., Pals, G., Powell, J. T., Rainio, P., Sakalihan, N., van Vlijmen-van Keulen, C., Verloes, A., & Tromp, G. (2003). Familial abdominal aortic aneurysms: Collection of 233 multiplex families. *Journal of Vascular Surgery*, 37(2), 340–345. <https://doi.org/10.1067/mva.2003.71>
46. Verloes, A., Sakalihan, N., Koulischer, L., & Limet, R. (1995). Aneurysms of the abdominal aorta: Familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *Journal of Vascular Surgery*, 21(4), 646–655. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70196-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70196-6)

47. Majumder, P. P., St Jean, P. L., Ferrell, R. E., Webster, M. W., & Steed, D. L. (1991). On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *American Journal of Human Genetics*, *48*(1), 164–170.
48. Jones, K., Powell, J., Brown, L., Greenhalgh, R., Jormsjö, S., & Eriksson, P. (2002). The influence of 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter on the incidence, growth and operative risk of abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, *23*(5), 421–425. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1633>
49. Shibamura, H., Olson, J. M., van Vlijmen-Van Keulen, C., Buxbaum, S. G., Dudek, D. M., Tromp, G., Ogata, T., Skunca, M., Sakalihasan, N., Pals, G., Limet, R., MacKean, G. L., Defawe, O., Verloes, A., Arthur, C., Lossing, A. G., Burnett, M., Sueda, T., & Kuivaniemi, H. (2004). Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage to chromosome 19q13. *Circulation*, *109*(17), 2103–2108. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127857.77161.A1>
50. Boucher, P., Gotthardt, M., Li, W.-P., Anderson, R. G. W., & Herz, J. (2003). LRP: Role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, *300*(5617), 329–332. <https://doi.org/10.1126/science.1082095>
51. Powell, J. T. (2003). Familial clustering of abdominal aortic aneurysm—Smoke signals, but no culprit genes. *The British Journal of Surgery*, *90*(10), 1173–1174. <https://doi.org/10.1002/bjs.4339>
52. Barker, D. J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *311*(6998), 171–174. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.171>

53. Lederle, F. A., Nelson, D. B., & Joseph, A. M. (2003). Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: A systematic review. *Journal of Vascular Surgery*, 38(2), 329–334. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00136-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00136-8)
54. Wong, D. R., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2007). Smoking, hypertension, alcohol consumption, and risk of abdominal aortic aneurysm in men. *American Journal of Epidemiology*, 165(7), 838–845. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk063>
55. Wilmink, T. B., Quick, C. R., & Day, N. E. (1999). The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 30(6), 1099–1105. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70049-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70049-2)
56. MacSweeney, S. T., Ellis, M., Worrell, P. C., Greenhalgh, R. M., & Powell, J. T. (1994). Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. *Lancet (London, England)*, 344(8923), 651–652. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92087-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92087-7)
57. Wanhainen, A., Bergqvist, D., Boman, K., Nilsson, T. K., Rutegård, J., & Björck, M. (2005). Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *Journal of Vascular Surgery*, 41(3), 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.01.002>
58. Cornuz, J., Sidoti Pinto, C., Tevaearai, H., & Egger, M. (2004). Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: Systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *European Journal of Public Health*, 14(4), 343–349. <https://doi.org/10.1093/eurpub/14.4.343>
59. Brown, L. C., & Powell, J. T. (1999). Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial

- Participants. *Annals of Surgery*, 230(3), 289–296; discussion 296–297. <https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00002>
60. Gadowski, G. R., Ricci, M. A., Hendley, E. D., & Pilcher, D. B. (1993). Hypertension accelerates the growth of experimental aortic aneurysms. *The Journal of Surgical Research*, 54(5), 431–436. <https://doi.org/10.1006/jsre.1993.1068>
61. Golledge, J., Clancy, P., Jamrozik, K., & Norman, P. E. (2007). Obesity, adipokines, and abdominal aortic aneurysm: Health in Men study. *Circulation*, 116(20), 2275–2279. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717926>
62. Iribarren, C., Darbinian, J. A., Go, A. S., Fireman, B. H., Lee, C. D., & Grey, D. P. (2007). Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: The Kaiser multiphasic health checkup cohort study. *Annals of Epidemiology*, 17(9), 669–678. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.02.004>
63. Pleumeekers, H. J., Hoes, A. W., van der Does, E., van Urk, H., Hofman, A., de Jong, P. T., & Grobbee, D. E. (1995). Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology*, 142(12), 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117596>
64. Ailawadi, G., Eliason, J. L., & Upchurch, G. R. (2003). Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery*, 38(3), 584–588. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00324-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00324-0)
65. Baxter, B. T., McGee, G. S., Shively, V. P., Drummond, I. A., Dixit, S. N., Yamauchi, M., & Pearce, W. H. (1992). Elastin content, cross-links, and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *Journal of Vascular Surgery*, 16(2), 192–200.

66. Sakalihasan, N., Heyeres, A., Nusgens, B. V., Limet, R., & Lapière, C. M. (1993). Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *European Journal of Vascular Surgery*, 7(6), 633–637. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80708-x](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80708-x)
67. Dobrin, P. B., & Mrkvicka, R. (1994). Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovascular Surgery (London, England)*, 2(4), 484–488.
68. Satta, J., Juvonen, T., Haukipuro, K., Juvonen, M., & Kairaluoma, M. I. (1995). Increased turnover of collagen in abdominal aortic aneurysms, demonstrated by measuring the concentration of the aminoterminal propeptide of type III procollagen in peripheral and aortal blood samples. *Journal of Vascular Surgery*, 22(2), 155–160. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70110-9](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70110-9)
69. Huffman, M. D., Curci, J. A., Moore, G., Kerns, D. B., Starcher, B. C., & Thompson, R. W. (2000). Functional importance of connective tissue repair during the development of experimental abdominal aortic aneurysms. *Surgery*, 128(3), 429–438. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107379>
70. Shah, P. K. (1997). Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: An emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation*, 96(7), 2115–2117. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.7.2115>
71. Holmes, D. R., Liao, S., Parks, W. C., & Thompson, R. W. (1995). Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: A histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *Journal of Vascular Surgery*, 21(5), 761–771; discussion 771–772. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(05\)80007-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(05)80007-2)

72. Newman, K. M., Jean-Claude, J., Li, H., Ramey, W. G., & Tilson, M. D. (1994). Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, *90*(5 Pt 2), II224-227.
73. Koch, A. E., Kunkel, S. L., Pearce, W. H., Shah, M. R., Parikh, D., Evanoff, H. L., Haines, G. K., Burdick, M. D., & Strieter, R. M. (1993). Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysms. *The American Journal of Pathology*, *142*(5), 1423–1431.
74. Hance, K. A., Tataria, M., Ziporin, S. J., Lee, J. K., & Thompson, R. W. (2002). Monocyte chemotactic activity in human abdominal aortic aneurysms: Role of elastin degradation peptides and the 67-kD cell surface elastin receptor. *Journal of Vascular Surgery*, *35*(2), 254–261. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.120382>
75. Hirose, H., & Tilson, M. D. (2001). Abdominal aortic aneurysm as an autoimmune disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *947*, 416–418. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03976.x>
76. Curci, J. A., & Thompson, R. W. (2004). Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: Cause, consequence, or context? *The Journal of Clinical Investigation*, *114*(2), 168–171. <https://doi.org/10.1172/JCI22309>
77. Dobrin, P. B. (1999). Animal models of aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*, *13*(6), 641–648. <https://doi.org/10.1007/s100169900315>
78. Knox, J. B., Sukhova, G. K., Whittmore, A. D., & Libby, P. (1997). Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation*, *95*(1), 205–212. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.1.205>

79. López-Candales, A., Holmes, D. R., Liao, S., Scott, M. J., Wickline, S. A., & Thompson, R. W. (1997). Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *The American Journal of Pathology*, *150*(3), 993–1007.
80. Allaire, E., Muscatelli-Groux, B., Mandet, C., Guinault, A.-M., Bruneval, P., Desgranges, P., Clowes, A., Mélière, D., & Becquemin, J.-P. (2002). Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation. *Journal of Vascular Surgery*, *36*(5), 1018–1026. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.127347>
81. Defawe, O., Colige, A., Deroanne, C., Nusgens, B., Lapière, C., Limet, R., & Sakalihasan, N. (2004). Mechanical strain modulates monocyte chemotactic protein-1 and IL-1beta mRNA expression by cultured human aortic smooth muscle cells. *Cardiovascular Pathology*, *13*(3), 189. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.03.569>
82. Yamazumi, K., Ojio, M., Okumura, H., & Aikou, T. (1998). An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *American Journal of Surgery*, *175*(4), 297–301. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(98\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00014-2)
83. Lindholt, J. S., Jørgensen, B., Fasting, H., & Henneberg, E. W. (2001). Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation-recommendable sizes. *Journal of Vascular Surgery*, *34*(4), 611–615. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.119040>
84. Vorp, D. A., Lee, P. C., Wang, D. H., Makaroun, M. S., Nemoto, E. M., Ogawa, S., & Webster, M. W. (2001). Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening.

Journal of Vascular Surgery, 34(2), 291–299.
<https://doi.org/10.1067/mva.2001.114813>

85. Sakalihasan, N., Delvenne, P., Nusgens, B. V., Limet, R., & Lapière, C. M. (1996). Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 24(1), 127–133.
[https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)70153-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(96)70153-2)
86. Fontaine, V., Jacob, M.-P., Houard, X., Rossignol, P., Plissonnier, D., Angles-Cano, E., & Michel, J.-B. (2002). Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *The American Journal of Pathology*, 161(5), 1701–1710.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64447-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64447-1)
87. Norman, P. E., & Powell, J. T. (2010). Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation*, 121(4), 560–568.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880724>
88. Patel, M. I., Hardman, D. T., Fisher, C. M., & Appleberg, M. (1995). Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Journal of the American College of Surgeons*, 181(4), 371–382.
89. Nordon, I., Brar, R., Taylor, J., Hinchliffe, R., Loftus, I. M., & Thompson, M. M. (2009). Evidence from cross-sectional imaging indicates abdominal but not thoracic aortic aneurysms are local manifestations of a systemic dilating diathesis. *Journal of Vascular Surgery*, 50(1), 171-176.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.03.007>
90. Hoshina, K., Sho, E., Sho, M., Nakahashi, T. K., & Dalman, R. L. (2003). Wall shear stress and strain modulate experimental aneurysm cellularity. *Journal of Vascular Surgery*, 37(5), 1067–1074.
[https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)70052-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)70052-4)

91. Johnsen, S. H., Forsdahl, S. H., Singh, K., & Jacobsen, B. K. (2010). Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: A causal event or a process running in parallel? The Tromsø study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(6), 1263–1268. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203588>
92. Satoh, K., Nigro, P., Matoba, T., O'Dell, M. R., Cui, Z., Shi, X., Mohan, A., Yan, C., Abe, J., Illig, K. A., & Berk, B. C. (2009). Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nature Medicine*, 15(6), 649–656. <https://doi.org/10.1038/nm.1958>
93. McCormick, M. L., Gavrilu, D., & Weintraub, N. L. (2007). Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(3), 461–469. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000257552.94483.14>
94. Zatina, M. A., Zarins, C. K., Gewertz, B. L., & Glagov, S. (1984). Role of medial lamellar architecture in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 1(3), 442–448.
95. Wilmink, T. B., Quick, C. R., Hubbard, C. S., & Day, N. E. (1999). The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 30(2), 203–208. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70129-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70129-1)
96. Fleming, C., Whitlock, E. P., Beil, T. L., & Lederle, F. A. (2005). Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 142(3), 203–211. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00012>

97. Parry, D. J., Waterworth, A., Kessel, D., Robertson, I., Berridge, D. C., & Scott, D. J. (2001). Endovascular repair of an inflammatory abdominal aortic aneurysm complicated by aortoduodenal fistulation with an unusual presentation. *Journal of Vascular Surgery*, 33(4), 874–879.
<https://doi.org/10.1067/mva.2001.112328>
98. Kane, J. M., Meyer, K. A., & Kozoll, D. D. (1955). An anatomical approach to the problem of massive gastrointestinal hemorrhage. *A.M.A. Archives of Surgery*, 70(4), 570–582.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270100096017>
99. Hirst, A. E., & Affeldt, J. (1951). Abdominal aortic aneurysm with rupture into the duodenum; a report of eight cases. *Gastroenterology*, 17(4), 504–514.
100. Lemos, D. W., Raffetto, J. D., Moore, T. C., & Menzoian, J. O. (2003). Primary aortoduodenal fistula: A case report and review of the literature. *Journal of Vascular Surgery*, 37(3), 686–689.
<https://doi.org/10.1067/mva.2003.101>
101. Davis, P. M., Gloviczki, P., Cherry, K. J., Toomey, B. J., Stanson, A. W., Bower, T. C., & Hallett, J. W. (1998). Aorto-caval and ilio-iliac arteriovenous fistulae. *American Journal of Surgery*, 176(2), 115–118.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(98\)00166-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00166-4)
102. Fink, H. A., Lederle, F. A., Roth, C. S., Bowles, C. A., Nelson, D. B., & Haas, M. A. (2000). The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Archives of Internal Medicine*, 160(6), 833–836.
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.833>
103. Quill, D. S., Colgan, M. P., & Sumner, D. S. (1989). Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *The Surgical Clinics of*

- North America*, 69(4), 713–720. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)44878-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)44878-4)
104. Lindholt, J. S., Vammen, S., Juul, S., Henneberg, E. W., & Fasting, H. (1999). The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 17(6), 472–475. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0835>
105. Mehard, W. B., Heiken, J. P., & Sicard, G. A. (1994). High-attenuating crescent in abdominal aortic aneurysm wall at CT: A sign of acute or impending rupture. *Radiology*, 192(2), 359–362. <https://doi.org/10.1148/radiology.192.2.8029397>
106. Siegel, C. L., Cohan, R. H., Korobkin, M., Alpern, M. B., Courneya, D. L., & Leder, R. A. (1994). Abdominal aortic aneurysm morphology: CT features in patients with ruptured and nonruptured aneurysms. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 163(5), 1123–1129. <https://doi.org/10.2214/ajr.163.5.7976888>
107. Arita, T., Matsunaga, N., Takano, K., Nagaoka, S., Nakamura, H., Katayama, S., Zempo, N., & Esato, K. (1997). Abdominal aortic aneurysm: Rupture associated with the high-attenuating crescent sign. *Radiology*, 204(3), 765–768. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280256>
108. Sprouse, L. R., Meier, G. H., Parent, F. N., DeMasi, R. J., Stokes, G. K., LeSar, C. J., Marcinczyk, M. J., & Mendoza, B. (2004). Is three-dimensional computed tomography reconstruction justified before endovascular aortic aneurysm repair? *Journal of Vascular Surgery*, 40(3), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.06.024>

109. Mora, C. E., Marcus, C. D., Barbe, C. M., Ecarnot, F. B., & Long, A. L. (2015). Maximum Diameter of Native Abdominal Aortic Aneurysm Measured by Angio-Computed Tomography: Reproducibility and Lack of Consensus Impacts on Clinical Decisions. *Aorta (Stamford, Conn.)*, 3(2), 47–55. <https://doi.org/10.12945/j.aorta.2015.14-059>
110. Mora, C., Marcus, C., Barbe, C., Ecarnot, F., & Long, A. (2014). Measurement of maximum diameter of native abdominal aortic aneurysm by angio-CT: Reproducibility is better with the semi-automated method. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 47(2), 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.10.013>
111. Wanhainen, A., Verzini, F., Van Herzeele, I., Allaire, E., Bown, M., Cohnert, T., Dick, F., van Herwaarden, J., Karkos, C., Koelemay, M., Kölbel, T., Loftus, I., Mani, K., Melissano, G., Powell, J., Szeberin, Z., Esvs Guidelines Committee, null, de Borst, G. J., Chakfe, N., ... Verhagen, H. (2019). Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 57(1), 8–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.020>
112. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. (1998). *Lancet (London, England)*, 352(9141), 1649–1655.
113. Lederle, F. A., Wilson, S. E., Johnson, G. R., Reinke, D. B., Littooy, F. N., Acher, C. W., Ballard, D. J., Messina, L. M., Gordon, I. L., Chute, E. P., Krupski, W. C., Busuttil, S. J., Barone, G. W., Sparks, S., Graham, L. M., Rapp, J. H., Makaroun, M. S., Moneta, G. L., Cambria, R. A., ... Aneurysm

- Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. (2002). Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, 346(19), 1437–1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012573>
114. Filardo, G., Powell, J. T., Martinez, M. A.-M., & Ballard, D. J. (2015). Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001835. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001835.pub4>
115. Grootenboer, N., van Sambeek, M. R. H. M., Arends, L. R., Hendriks, J. M., Hunink, M. G. M., & Bosch, J. L. (2010). Systematic review and meta-analysis of sex differences in outcome after intervention for abdominal aortic aneurysm. *The British Journal of Surgery*, 97(8), 1169–1179. <https://doi.org/10.1002/bjs.7134>
116. Sweeting, M. J., Thompson, S. G., Brown, L. C., Powell, J. T., & RESCAN collaborators. (2012). Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *The British Journal of Surgery*, 99(5), 655–665. <https://doi.org/10.1002/bjs.8707>
117. Limet, R., Sakalihassan, N., & Albert, A. (1991). Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 14(4), 540–548. <https://doi.org/10.1067/mva.1991.30047>
118. Kurvers, H., Veith, F. J., Lipsitz, E. C., Ohki, T., Gargiulo, N. J., Cayne, N. S., Suggs, W. D., Timaran, C. H., Kwon, G. Y., Rhee, S. J., & Santiago, C. (2004). Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(5), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.07.031>

119. McMillan, W. D., & Pearce, W. H. (1999). Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 29(1), 122–127; discussion 127-129. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70363-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70363-0)
120. Lindholt, J. S., Vammen, S., Fasting, H., Henneberg, E. W., & Heickendorff, L. (2000). The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 20(3), 281–285. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2000.1151>
121. Elzouki, A. N., Rydén Ahlgren, A., Länne, T., Sonesson, B., & Eriksson, S. (1999). Is there a relationship between abdominal aortic aneurysms and alpha1-antitrypsin deficiency (PiZ)? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 17(2), 149–154. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1998.0740>
122. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants, Powell, J. T., Brady, A. R., Brown, L. C., Fowkes, F. G. R., Greenhalgh, R. M., Ruckley, C. V., & Thompson, S. G. (2002). Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, 346(19), 1445–1452. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013527>
123. Sakalihasan, N., Van Damme, H., Gomez, P., Rigo, P., Lapiere, C. M., Nusgens, B., & Limet, R. (2002). Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 23(5), 431–436. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1646>

124. Dueck, A. D., Kucey, D. S., Johnston, K. W. W., Alter, D., & Laupacis, A. (2004). Long-term survival and temporal trends in patient and surgeon factors after elective and ruptured abdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 39(6), 1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.02.021>
125. Elkouri, S., Gloviczki, P., McKusick, M. A., Panneton, J. M., Andrews, J., Bower, T. C., Noel, A. A., Harmsen, W. S., Hoskin, T. L., & Cherry, K. (2004). Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 39(3), 497–505. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.10.018>
126. Hertzner, N. R., Mascha, E. J., Karafa, M. T., O'Hara, P. J., Krajewski, L. P., & Beven, E. G. (2002). Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: The Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *Journal of Vascular Surgery*, 35(6), 1145–1154. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.123686>
127. Rinckenbach, S., Hassani, O., Thaveau, F., Bensimon, Y., Jacquot, X., Tally, S. E., Geny, B., Eisenmann, B., Charpentier, A., Chakfé, N., & Kretz, J.-G. (2004). Current outcome of elective open repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Annals of Vascular Surgery*, 18(6), 704–709. <https://doi.org/10.1007/s10016-004-0114-6>
128. Roger, V. L., Ballard, D. J., Hallett, J. W., Osmundson, P. J., Puetz, P. A., & Gersh, B. J. (1989). Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysmectomy: A population-based study, 1971-1987. *Journal of the American College of Cardiology*, 14(5), 1245–1252. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90423-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90423-3)
129. Johnston, K. W. (1989). Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and

- mortality. *Journal of Vascular Surgery*, 9(3), 437–447.
<https://doi.org/10.1067/mva.1989.vs0090437>
130. Hallin, A., Bergqvist, D., & Holmberg, L. (2001). Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 22(3), 197–204.
<https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1422>
131. Golden, M. A., Whittimore, A. D., Donaldson, M. C., & Mannick, J. A. (1990). Selective evaluation and management of coronary artery disease in patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysms. A 16-year experience. *Annals of Surgery*, 212(4), 415–420; discussion 420-423.
<https://doi.org/10.1097/00000658-199010000-00004>
132. El-Sabrou, R. A., Reul, G. J., & Cooley, D. A. (2002). Outcome after simultaneous abdominal aortic aneurysm repair and aortocoronary bypass. *Annals of Vascular Surgery*, 16(3), 321–330.
<https://doi.org/10.1007/s10016-001-0046-3>
133. Morimoto, K., Taniguchi, I., Miyasaka, S., Aoki, T., Kato, I., & Yamaga, T. (2004). Usefulness of one-stage coronary artery bypass grafting on the beating heart and abdominal aortic aneurysm repair. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 10(1), 29–33.
134. McFalls, E. O., Ward, H. B., Moritz, T. E., Goldman, S., Krupski, W. C., Littooy, F., Pierpont, G., Santilli, S., Rapp, J., Hattler, B., Shunk, K., Jaenicke, C., Thottapurathu, L., Ellis, N., Reda, D. J., & Henderson, W. G. (2004). Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *The New England Journal of Medicine*, 351(27), 2795–2804.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa041905>

135. Pierpont, G. L., Moritz, T. E., Goldman, S., Krupski, W. C., Littooy, F., Ward, H. B., McFalls, E. O., & Current Opinion On Revascularization Study Investigators. (2004). Disparate opinions regarding indications for coronary artery revascularization before elective vascular surgery. *The American Journal of Cardiology*, 94(9), 1124–1128. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.07.077>
136. Paty, P. S., Darling, R. C., Chang, B. B., Lloyd, W. E., Kreienberg, P. B., & Shah, D. M. (2000). Repair of large abdominal aortic aneurysm should be performed early after coronary artery bypass surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 31(2), 253–259. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(00\)90156-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(00)90156-3)
137. Prance, S. E., Wilson, Y. G., Cosgrove, C. M., Walker, A. J., Wilkins, D. C., & Ashley, S. (1999). Ruptured abdominal aortic aneurysms: Selecting patients for surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 17(2), 129–132. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1998.0718>
138. 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>
139. Walker, T. G., Kalva, S. P., Yeddula, K., Wicky, S., Kundu, S., Drescher, P., d’Othee, B. J., Rose, S. C., Cardella, J. F., Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee, Interventional Radiological Society of Europe, & Canadian Interventional Radiology Association. (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: JVIR, 21(11), 1632–1655.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.07.008>

140. Baba, T., Ohki, T., & Maeda, K. (2020). Current status of endovascular treatment for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Surgery Today*, 50(11), 1343–1352. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01917-3>
141. Oderich, G. S., Forbes, T. L., Chaer, R., Davies, M. G., Lindsay, T. F., Mastracci, T., Singh, M. J., Timaran, C., Woo, E. Y., & Writing Committee Group. (2021). Reporting standards for endovascular aortic repair of aneurysms involving the renal-mesenteric arteries. *Journal of Vascular Surgery*, 73(1S), 4S-52S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.06.011>
142. Gallitto, E., Faggioli, G., Spath, P., Pini, R., Mascoli, C., Ancetti, S., Stella, A., Abualhin, M., & Gargiulo, M. (2020). The risk of aneurysm rupture and target visceral vessel occlusion during the lead period of custom-made fenestrated/branched endograft. *Journal of Vascular Surgery*, 72(1), 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.08.273>
143. Katsargyris, A., Uthayakumar, V., Marques de Marino, P., Botos, B., & Verhoeven, E. L. (2020). Aneurysm Rupture and Mortality During the Waiting Time for a Customised Fenestrated/Branched Stent Graft in Complex Endovascular Aortic Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 60(1), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.03.003>
144. Bertoglio, L., Katsarou, M., Loschi, D., Rinaldi, E., Mascia, D., Kahlberg, A., Lembo, R., Melissano, G., & Chiesa, R. (2020). Elective Multistaged Endovascular Repair of Thoraco-abdominal Aneurysms with Fenestrated and Branched Endografts to Mitigate Spinal Cord Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the*

- European Society for Vascular Surgery*, 59(4), 565–576.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.10.003>
145. Bilman, V., Cambiaghi, T., Grandi, A., Carta, N., Melissano, G., Chiesa, R., & Bertoglio, L. (2020). Anatomical feasibility of a new off-the-shelf inner branch stent graft (E-nside) for endovascular treatment of thoraco-abdominal aneurysms. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 58(6), 1296–1303. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa276>
146. Cambiaghi, T., Grandi, A., Bilman, V., Melissano, G., Chiesa, R., & Bertoglio, L. (2021). Anatomic feasibility of the investigational GORE EXCLUDER Thoracoabdominal Branch Endoprosthesis (TAMBE), off-the-shelf multibranched endograft for the treatment of pararenal and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 73(1), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.03.056>
147. Lederle, F. A., Freischlag, J. A., Kyriakides, T. C., Padberg, F. T., Matsumura, J. S., Kohler, T. R., Lin, P. H., Jean-Claude, J. M., Cikrit, D. F., Swanson, K. M., Peduzzi, P. N., & Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. (2009). Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *JAMA*, 302(14), 1535–1542. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1426>
148. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh, R. M., Brown, L. C., Powell, J. T., Thompson, S. G., Epstein, D., & Sculpher, M. J. (2010). Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *The New England Journal of Medicine*, 362(20), 1863–1871. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909305>

149. De Bruin, J. L., Baas, A. F., Buth, J., Prinssen, M., Verhoeven, E. L. G., Cuypers, P. W. M., van Sambeek, M. R. H. M., Balm, R., Grobbee, D. E., Blankensteijn, J. D., & DREAM Study Group. (2010). Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *The New England Journal of Medicine*, 362(20), 1881–1889. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909499>
150. Schermerhorn, M. L., O'Malley, A. J., Jhaveri, A., Cotterill, P., Pomposelli, F., & Landon, B. E. (2008). Endovascular vs. Open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. *The New England Journal of Medicine*, 358(5), 464–474. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707348>
151. Vallabhaneni, S. R., & Harris, P. L. (2001). Lessons learnt from the EUROSTAR registry on endovascular repair of abdominal aortic aneurysm repair. *European Journal of Radiology*, 39(1), 34–41. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(01\)00340-0](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00340-0)
152. Hallett, J. W., Marshall, D. M., Petterson, T. M., Gray, D. T., Bower, T. C., Cherry, K. J., Gloviczki, P., & Pairolero, P. C. (1997). Graft-related complications after abdominal aortic aneurysm repair: Reassurance from a 36-year population-based experience. *Journal of Vascular Surgery*, 25(2), 277–284; discussion 285–286. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70349-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70349-5)
153. Ouriel, K., Srivastava, S. D., Sarac, T. P., O'hara, P. J., Lyden, S. P., Greenberg, R. K., Clair, D. G., Sampram, E., & Butler, B. (2003). Disparate outcome after endovascular treatment of small versus large abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery*, 37(6), 1206–1212. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(02\)75449-9](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(02)75449-9)
154. Peppelenbosch, N., Buth, J., Harris, P. L., van Marrewijk, C., Fransen, G., & EUROSTAR Collaborators. (2004). Diameter of abdominal aortic

- aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: Does size matter? A report from EUROSTAR. *Journal of Vascular Surgery*, 39(2), 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.09.047>
155. Schanzer, A., Greenberg, R. K., Hevelone, N., Robinson, W. P., Eslami, M. H., Goldberg, R. J., & Messina, L. (2011). Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation*, 123(24), 2848–2855. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014902>
156. Moll, F. L., Powell, J. T., Fraedrich, G., Verzini, F., Haulon, S., Waltham, M., van Herwaarden, J. A., Holt, P. J. E., van Keulen, J. W., Rantner, B., Schlösser, F. J. V., Setacci, F., Ricco, J.-B., & European Society for Vascular Surgery. (2011). Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 41 Suppl 1, S1–S58. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.011>
157. Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed tomography—An increasing source of radiation exposure. *The New England Journal of Medicine*, 357(22), 2277–2284. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072149>
158. Davenport, M. S., Perazella, M. A., Yee, J., Dillman, J. R., Fine, D., McDonald, R. J., Rodby, R. A., Wang, C. L., & Weinreb, J. C. (2020). Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*, 294(3), 660–668. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192094>
159. Schermerhorn, M. L., Buck, D. B., O'Malley, A. J., Curran, T., McCallum, J. C., Darling, J., & Landon, B. E. (2015). Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *The New England*

Journal of Medicine, 373(4), 328–338.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405778>

160. Mettler, F. A., Thomadsen, B. R., Bhargavan, M., Gilley, D. B., Gray, J. E., Lipoti, J. A., McCrohan, J., Yoshizumi, T. T., & Mahesh, M. (2008). Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: Preliminary results. *Health Physics*, 95(5), 502–507.
<https://doi.org/10.1097/01.HP.0000326333.42287.a2>
161. Weintraub, W. S., Spertus, J. A., Kolm, P., Maron, D. J., Zhang, Z., Jurkovitz, C., Zhang, W., Hartigan, P. M., Lewis, C., Veledar, E., Bowen, J., Dunbar, S. B., Deaton, C., Kaufman, S., O'Rourke, R. A., Goeree, R., Barnett, P. G., Teo, K. K., Boden, W. E., ... Mancini, G. B. J. (2008). Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 359(7), 677–687.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072771>
162. van Nunen, L. X., Zimmermann, F. M., Tonino, P. A. L., Barbato, E., Baumbach, A., Engström, T., Klauss, V., MacCarthy, P. A., Manoharan, G., Oldroyd, K. G., Ver Lee, P. N., Van't Veer, M., Fearon, W. F., De Bruyne, B., Pijls, N. H. J., & FAME Study Investigators. (2015). Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 386(10006), 1853–1860.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
163. De Bruyne, B., Pijls, N. H. J., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P. A. L., Piroth, Z., Jagic, N., Möbius-Winkler, S., Mobius-Winckler, S., Rioufol, G., Witt, N., Kala, P., MacCarthy, P., Engström, T., Oldroyd, K. G., Mavromatis, K., Manoharan, G., Verlee, P., Frobert, O., ... FAME 2 Trial Investigators. (2012). Fractional flow reserve-guided PCI versus medical

- therapy in stable coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(11), 991–1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
164. Ritman, E. L., Kinsey, J. H., Robb, R. A., Harris, L. D., & Gilbert, B. K. (1980). Physics and technical considerations in the design of the DSR: A high temporal resolution volume scanner. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 134(2), 369–374. <https://doi.org/10.2214/ajr.134.2.369>
165. Achenbach, S., Ulzheimer, S., Baum, U., Kachelriess, M., Ropers, D., Giesler, T., Bautz, W., Daniel, W. G., Kalender, W. A., & Moshage, W. (2000). Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation*, 102(23), 2823–2828. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.23.2823>
166. Ohnesorge, B., Flohr, T., Becker, C., Kopp, A. F., Schoepf, U. J., Baum, U., Knez, A., Klingensbeck-Regn, K., & Reiser, M. F. (2000). Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: Initial experience. *Radiology*, 217(2), 564–571. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv30564>
167. Dinkel, J., Welzel, T., Bolte, H., Hoffmann, B., Thierfelder, C., Mende, U., Debus, J., Heller, M., Kauczor, H.-U., & Biederer, J. (2007). Four-dimensional multislice helical CT of the lung: Qualitative comparison of retrospectively gated and static images in an ex-vivo system. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 85(2), 215–222. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.09.003>
168. Christner, J. A., Stierstorfer, K., Primak, A. N., Eusemann, C. D., Flohr, T. G., & McCollough, C. H. (2010). Evaluation of z-axis resolution and image noise for nonconstant velocity spiral CT data reconstructed using a weighted

- 3D filtered backprojection (WFBP) reconstruction algorithm. *Medical Physics*, 37(2), 897–906. <https://doi.org/10.1118/1.3271110>
169. Morhard, D., Wirth, C. D., Fesl, G., Schmidt, C., Reiser, M. F., Becker, C. R., & Ertl-Wagner, B. (2010). Advantages of extended brain perfusion computed tomography: 9.6 cm coverage with time resolved computed tomography-angiography in comparison to standard stroke-computed tomography. *Investigative Radiology*, 45(7), 363–369. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181e1956f>
170. Bardo, D. M. E., Asamato, J., Mackay, C. S., & Minette, M. (2009). Low-dose coronary artery computed tomography angiogram of an infant with tetralogy of fallot using a 256-slice multidetector computed tomography scanner. *Pediatric Cardiology*, 30(6), 824–826. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9389-2>
171. Rybicki, F. J., Otero, H. J., Steigner, M. L., Vorobiof, G., Nallamshetty, L., Mitsouras, D., Ersoy, H., Mather, R. T., Judy, P. F., Cai, T., Coyner, K., Schultz, K., Whitmore, A. G., & Di Carli, M. F. (2008). Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 24(5), 535–546. <https://doi.org/10.1007/s10554-008-9308-2>
172. San Millán Ruíz, D., Murphy, K., & Gailloud, P. (2010). 320-multidetector row whole-head dynamic subtracted CT angiography and whole-brain CT perfusion before and after carotid artery stenting: Technical note. *European Journal of Radiology*, 74(3), 413–419. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.015>
173. Stavropoulos, S. W., Clark, T. W. I., Carpenter, J. P., Fairman, R. M., Litt, H., Velazquez, O. C., Insko, E., Farner, M., & Baum, R. A. (2005). Use of CT angiography to classify endoleaks after endovascular repair of

abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*, 16(5), 663–667.
<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000152386.97448.F1>

174. Teutelink, A., Muhs, B. E., Vincken, K. L., Bartels, L. W., Cornelissen, S. A., van Herwaarden, J. A., Prokop, M., Moll, F. L., & Verhagen, H. J. M. (2007). Use of dynamic computed tomography to evaluate pre- and postoperative aortic changes in AAA patients undergoing endovascular aneurysm repair. *Journal of Endovascular Therapy: An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 14(1), 44–49.
<https://doi.org/10.1583/06-1976.1>
175. van Prehn, J., Bartels, L. W., Mestres, G., Vincken, K. L., Prokop, M., Verhagen, H. J. M., Moll, F. L., & van Herwaarden, J. A. (2009). Dynamic aortic changes in patients with thoracic aortic aneurysms evaluated with electrocardiography-triggered computed tomographic angiography before and after thoracic endovascular aneurysm repair: Preliminary results. *Annals of Vascular Surgery*, 23(3), 291–297.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.08.007>
176. Berczeli, M., Chinnadurai, P., Chang, S. M., & Lumsden, A. B. (2021). Time-Resolved, Dynamic Computed Tomography Angiography for Characterization of Aortic Endoleaks and Treatment Guidance via 2D-3D Fusion-Imaging. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 178.
<https://doi.org/10.3791/62958>
177. Berczeli, M., Lumsden, A. B., Chang, S. M., Bavare, C. S., & Chinnadurai, P. (2022). Dynamic, Time-Resolved Computed Tomography Angiography Technique to Characterize Aortic Endoleak Type, Inflow and Provide Guidance for Targeted Treatment. *Journal of Endovascular Therapy: An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 29(1), 11–22. <https://doi.org/10.1177/15266028211037986>

178. Hou, K., Zhu, T., Zhang, W., Zeng, M., Guo, D., Fu, W., & Si, Y. (2019). Dynamic Volumetric Computed Tomography Angiography Is a Preferred Method for Unclassified Endoleaks by Conventional Computed Tomography Angiography After Endovascular Aortic Repair. *Journal of the American Heart Association*, 8(8), e012011. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012011>
179. Gallitto, E., Faggioli, G., Pini, R., Mascoli, C., Ancetti, S., Abualhin, M., Stella, A., & Gargiulo, M. (2018). Renal Artery Orientation Influences the Renal Outcome in Endovascular Thoraco-abdominal Aortic Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 56(3), 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.06.007>
180. Squizzato, F., Oderich, G. S., Balachandran, P., Tenorio, E. R., Mendes, B. C., & De Martino, R. R. (2021). Effect of aortic angulation on the outcomes of fenestrated-branched endovascular aortic repair. *Journal of Vascular Surgery*, 74(2), 372-382.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.01.027>
181. Squizzato, F., Oderich, G. S., Tenorio, E. R., Mendes, B. C., & DeMartino, R. R. (2021). Effect of celiac axis compression on target vessel-related outcomes during fenestrated-branched endovascular aortic repair. *Journal of Vascular Surgery*, 73(4), 1167-1177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.092>
182. Sugimoto, M., Panuccio, G., Bisdas, T., Berekoven, B., Torsello, G., & Austermann, M. (2016). Tortuosity is the Significant Predictive Factor for Renal Branch Occlusion after Branched Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 51(3), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.013>

183. Squizzato, F., Antonello, M., Forcella, E., Coppadoro, S., Colacchio, C., Xodo, A., Grego, F., & Piazza, M. (2022). Geometrical determinants of target vessel instability in fenestrated endovascular aortic repair. *Journal of Vascular Surgery*, 76(2), 335-343.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.01.146>

184. Piazza, M., Squizzato, F., Xodo, A., Gubert, A., Grego, F., & Antonello, M. (2021). Effect of branch length and tortuosity on the outcomes of branched endovascular repair of thoracoabdominal aneurysms using self-expandable bridging stent graft. *Journal of Vascular Surgery*, 74(2), 363-371.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.12.078>