



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“BIOMATERIALI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DEGLI
ANEURISMI”**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Marta Filippini

ANNO ACCADEMICO 2022–2023

Data di laurea 28/09/2023

Indice

Abstract	pagina 5
Capitolo 1: Introduzione	pagina 6
1.1 Sistema cardiocircolatorio e vasi sanguigni	pagina 6
1.1.1 Struttura e funzionamento	pagina 6
1.1.2 Arterie e vene	pagina 8
1.2.3 Capillari	pagina 10
1.2 Aneurismi aortici e cerebrali	pagina 11
1.2.1 Tipologie e classificazione degli aneurismi	pagina 11
1.2.2 Patogenesi	pagina 14
1.2.3 Fattori di rischio e sintomi	pagina 17
Capitolo 2: Attuali trattamenti degli aneurismi	pagina 22
2.1 Chirurgia a cielo aperto	pagina 23
2.2 Approccio endovascolare	pagina 27
2.3 Possibili complicanze	pagina 33
2.3.1 Gli endoleaks	pagina 34
2.3.2 Emorragia aneurismatica subaracnoidea	pagina 37
2.3.3 Gestione di un aneurisma rotto	pagina 38
Capitolo 3: Biomateriali nel trattamento degli aneurismi	pagina 40
3.1 Biocompatibilità	pagina 41
3.2 Classificazione dei biomateriali	pagina 42
3.3 Biomateriali per la cura degli aneurismi	pagina 46
3.3.1 Materiali metallici	pagina 48
3.3.1.1 L'acciaio inossidabile	pagina 48
3.3.1.2 Il platino	pagina 49
3.1.1.3 il titanio e le sue leghe	pagina 49
3.3.1.4 il nitinol	pagina 50
3.3.2 Materiali polimerici	pagina 55
3.3.2.1 Il polietilentereftalato	pagina 56
3.3.2.2 Il politetrafluoroetilene	pagina 57
3.3 Dispositivi ibridi	pagina 58
3.3.1 Bobine rivestite da idrogel	pagina 58

Capitolo 4: Biomateriali e strumenti tecnologici innovativi	pagina 62
4.1 Biomateriali futuri	pagina 62
4.1.1 Agenti embolici termoresponsivi	pagina 62
4.1.2 Agenti embolici assottigianti	pagina 63
4.1.3 Agenti embolici sensibili al pH	pagina 64
4.1.4 Idrogel embolici autorigeneranti	pagina 64
4.2 Strumenti tecnologici innovativi	pagina 66
4.2.1 Stampa 3D di modelli vascolari	pagina 66
4.2.2 Simulazioni fluidodinamiche computazionali	pagina 66
Conclusioni	pagina 69
Bibliografia	pagina 70

ABSTRACT

Gli aneurismi sono una grave condizione patologica che si manifesta come rigonfiamento della parete di un vaso sanguigno; sono estremamente pericolosi e difficili da trattare. Quando si rompono, possono causare severe conseguenze neurologiche e in taluni casi anche il decesso del paziente. È perciò importante lo studio di questa patologia, investigando sia i metodi diagnostici che ne possono favorire l'individuazione, sia i biomateriali e le tecniche impiegate per il loro trattamento. In questa tesi viene innanzitutto illustrato il sistema circolatorio e vengono descritti gli aneurismi, spiegando i modi in cui si manifestano, i vari tipi e i rischi che comportano. Vengono poi esposti gli attuali trattamenti terapeutici, dando rilevanza all'approccio endovascolare che si sta rivelando molto efficace. Successivamente vengono introdotti i biomateriali impiegati nella cura degli aneurismi, con particolare interesse per gli idrogel. Infine, vengono presi in esame i biomateriali e le tecnologie innovative per il trattamento degli aneurismi.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Sistema cardiocircolatorio e vasi sanguigni

Il sistema cardiocircolatorio umano è costituito da numerosi condotti ramificati, detti vasi sanguigni, che sono suddivisibili in arterie, vene e vasi capillari: in essi circola il sangue grazie all'azione del cuore, l'organo motore che svolge la funzione di pompa.

Questo apparato svolge varie funzioni: permette il trasporto e la distribuzione di sostanze nutritive e di ossigeno a tutto l'organismo, come anche l'allontanamento dell'anidride carbonica e delle sostanze di scarto, mantiene l'omeostasi, provvede al controllo della temperatura corporea e del pH e interviene nei processi immunitari mediante il trasporto di cellule immunocompetenti e di anticorpi [1].

1.1.1 Struttura e funzionamento

Il cuore è costituito da quattro cavità: due atri, destro e sinistro, nei quali sboccano le vene, e due ventricoli, destro e sinistro, dai quali partono le arterie.

Atri e ventricoli sono collegati tra di loro mediante gli orifizi od osti atrioventricolari, ognuno dei quali è fornito di valvole che assicurano che il sangue fluisca nella sola direzione desiderata.

Nell'uomo il cuore riceve e invia il sangue attraverso due diverse circolazioni (Figura 1.1):

- il grande circolo o circolazione sistemica, che inizia dal ventricolo sinistro mediante l'aorta che ramificandosi irroro tutto l'organismo;
- il piccolo circolo o circolazione polmonare, che origina dal ventricolo destro con il tronco polmonare e che trasporta il sangue venoso, ovvero deossigenato, ai polmoni e successivamente riporta quello arterioso, cioè ossigenato, all'atrio sinistro.

Nel grande circolo le arterie sono attraversate da sangue arterioso e le vene da sangue venoso, mentre nel piccolo circolo si ha la situazione contraria, con il sangue venoso che fluisce nelle arterie e nel tronco polmonare e quello arterioso nelle vene [1].

I vasi sanguigni si classificano in base alla loro funzione, dimensione e anatomia in: arterie, vene e capillari. Molti di essi sono costituiti da tre diverse tonache, ognuna delle quali contiene cellule muscolari ed elastina in proporzioni diverse in base alla funzione svolta dal vaso. Dal lume del vaso sanguigno verso l'esterno, si incontrano la tonaca intima, la tonaca media e la tonaca avventizia (Figura 1.2).

La tonaca intima è solitamente lo strato più sottile e contiene cellule endoteliali che poggiano direttamente sulla lamina basale [2]. Esse sono disposte longitudinalmente rispetto alla direzione del flusso sanguigno e in base al tipo di vaso che costituiscono hanno uno spessore variabile [1], [3]. Inoltre, le cellule endoteliali svolgono un ruolo fondamentale per l'omeostasi del tessuto in quanto, grazie alla loro interazione con il sistema nervoso periferico, esse sono in grado di controllare il tono vascolare e sono coinvolte nei processi coagulativi e di trombolisi [2].

La tonaca media è formata prevalentemente da cellule muscolari lisce, fibre di elastina e collagene; essa non è presente nei capillari mentre è molto rilevante nelle arterie, dove le cellule muscolari sono orientate trasversalmente e, a causa dei movimenti di grandi volumi di sangue, la loro struttura necessita di un'organizzazione maggiore [1], [2].

Infine, la tonaca avventizia costituisce lo strato esterno della parete vascolare ed è composta da fibroblasti e fibre di collagene orientati longitudinalmente. Al fine di vascolarizzare questa regione, possono anche essere presenti dei piccoli vasi, detti vasa vasorum, e terminazioni di fibre afferenti amieliniche [1].

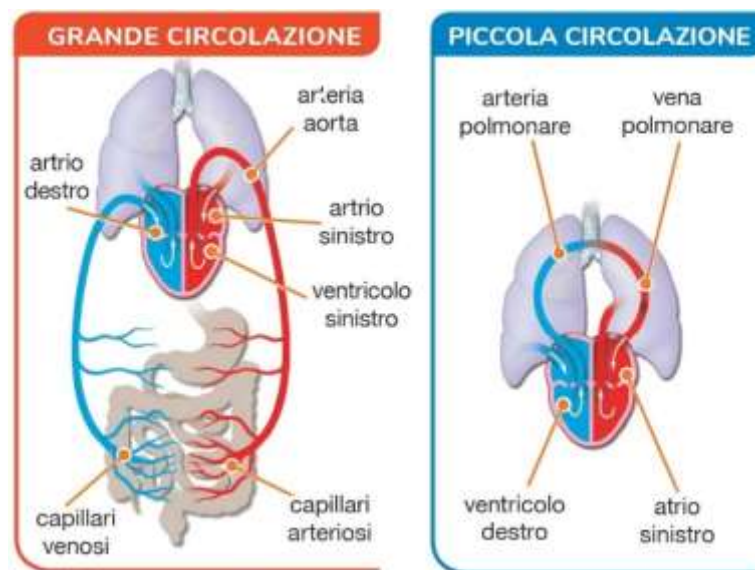


Figura 1.1: la circolazione sistemica (a sinistra) e la circolazione polmonare (a destra).

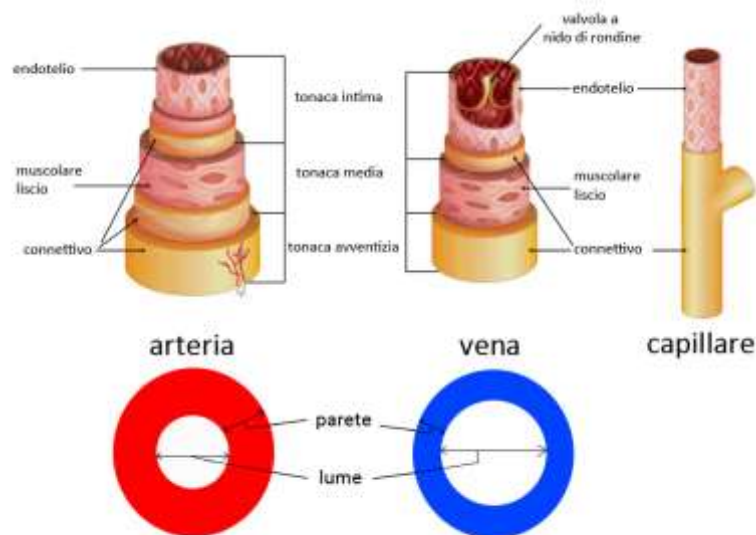


Figura 1.2: Struttura di arterie (a sinistra), vene (al centro) e capillari (a destra).

1.1.2 Arterie e vene

Le arterie sono i vasi efferenti dal cuore e conducono il sangue a tutti gli organi. Esse sono sostanzialmente dei condotti cilindrici, di colore bianco-roseo e, se sezionate trasversalmente, presentano una struttura e uno spessore omogeneo, fatta eccezione per le zone in cui le arterie curvano in maniera significativa perché in questi punti lo spessore della parete è lievemente maggiore (a causa dello stress sul versante concavo). Esternamente presentano irregolarità, mentre la superficie interna è liscia.

Il loro diametro varia notevolmente tra le varie fasi del ciclo cardiaco e questo è possibile grazie al loro comportamento elastico; infatti, se sottoposte a pressione risultano comprimibili e deformabili e una volta cessata la sollecitazione ritornano alla forma iniziale. Questa caratteristica è molto importante perché i valori pressori misurati all'interno delle arterie sono elevati, soprattutto durante la fase di sistole ventricolare e nei vasi facenti parte del grande circolo. Inoltre, il calibro delle arterie decresce in modo progressivo con l'allontanamento dal cuore e in modo proporzionale al numero di ramificazioni, fino a che non giungono negli organi dove si trasformano in arteriole e immettono il sangue nelle reti di capillari di scambio.

Sulla base del loro calibro e della loro struttura, le arterie vengono classificate in elastiche (o di grosso calibro), muscolari (o di medio e piccolo calibro) e arteriole [1]. Quelle elastiche sono situate prevalentemente vicino al cuore e agli organi associati a movimenti di grandi volumi di sangue e, proprio per i grandi volumi di sangue che vi scorrono all'interno, esse necessitano di membrane elastiche e hanno diametro che varia dai 7 mm ai 30 mm [2]. Le arterie elastiche presentano sia la tonaca intima, che quella media, che quella avventizia.

La tonaca intima è spessa circa 100 μm ed è costituita da uno strato endoteliale di tipo pavimentoso semplice che poggia su uno strato di connettivo lasso. La tonaca media è spessa circa 500 μm ed è formata da cellule muscolari lisce, fibre di collagene ed elastina immerse in una matrice di proteoglicani e numerose lamine elastiche fenestrate connesse tra loro da fascetti elastici. Al diminuire del calibro, la componente muscolare di questa regione aumenta. La tonaca avventizia ha uno spessore molto ridotto ed è composta da tessuto connettivo, fibre di collagene e sottili fibre elastiche [1].

Le arterie muscolari costituiscono la maggior parte delle arterie del sistema cardiovascolare e la loro funzione è assicurare una rapida e ottimale distribuzione del sangue a tutti gli organi e i tessuti [2]. Esse hanno diametro di 0.1-7 mm e tutti e tre i tipi di tonache. Nello specifico, la tonaca intima ha una struttura molto simile a quella delle arterie elastiche, con una membrana elastica interna fenestrata per consentire il contatto con le cellule muscolari lisce; la tonaca media presenta un numero variabile (da 3-4 a 40) di strati di cellule muscolari lisce e una membrana elastica esterna più sottile di quella interna; infine, la tonaca avventizia è notevolmente sviluppata, infatti può anche superare la tonaca media in spessore, ed è formata da fasci di fibre di collagene, fibre elastiche e una sostanza contenente dermatansolfato ed eparansolfato.

Le arteriole sono le arterie con il calibro più piccolo e hanno diametro variabile tra i 40 μm e i 100 μm [1]. Il loro ruolo è di ridurre e regolare il flusso sanguigno, cosicché i capillari non vengano danneggiati [2]. Sono costituite da tonaca intima, tonaca media e tonaca avventizia; hanno una buona capacità di risposta a sollecitazioni meccaniche e sono in grado di modificare la permeabilità microvascolare.

La tonaca intima è composta prevalentemente da lamina basale e cellule endoteliali, che controllano il tono dei vasi sanguigni mediante la sintesi o il rilascio di fattori vasoattivi. La tonaca media è formata soprattutto da cellule muscolari lisce (2-3 lamine) e da una lamina elastica interna, presente solamente nelle arteriole nutritive del muscolo scheletrico, del mesentero e del cervello e costituita da fibre di elastina. La preponderante componente muscolare serve a controllare il diametro vascolare nelle fasi di contrazione-rilassamento: man mano che le arteriole diventano più piccole, questo strato si fa progressivamente discontinuo. La tonaca avventizia è costituita da fibroblasti, fibre di collagene e matrice extracellulare; su questo strato sono presenti anche le terminazioni nervose libere non mielinizzate. Storicamente, è consuetudine attribuire allo strato avventiziale la sola funzione di supporto strutturale ma recenti studi hanno dimostrato che: esso ha un ruolo potenziale nella produzione di specie reattive dell'ossigeno, utili al controllo dell'attività delle cellule muscolari lisce che a loro volta

modulano il rimodellamento vascolare; i fibroblasti di questo strato producono fattori di crescita e composti vasoattivi, che poi sono centrali per la mediazione della proliferazione cellulare e il controllo del tono vascolare; i fibroblasti ricoprono anche un ruolo nella riparazione vascolare, grazie al fatto che possono trasformarsi in miofibroblasti [3].

Le vene sono i vasi che riconducono al cuore il sangue povero di ossigeno. Esse differiscono dalle arterie perché: hanno una parete più sottile e una minore componente elastica; sono più facilmente comprimibili e dilatabili; presentano delle valvole e numerose anastomosi (collegamenti) anche tra i grossi tronchi; sono più numerose; le pressioni al loro interno sono rilevantemente inferiori; hanno un volume doppio rispetto al sistema arterioso [1].

Dal punto di vista anatomico, le vene vengono classificate in tre sistemi:

- quello del seno coronario e i suoi affluenti, che drenano la maggior parte delle pareti del miocardio;
- quello delle vene cardiache anteriori, che drenano principalmente le zone anteriori del ventricolo destro;
- quello delle vene di Tebesio, che drenano direttamente nei lumi di tutte e quattro le camere cardiache e sono costituite fondamentalmente da cellule endoteliali che formano un continuo con il rivestimento delle camere cardiache [4], [5].

Alternativamente, le vene vengono classificate in:

- vene del piccolo circolo (o vene polmonari), che portano all'atrio sinistro del cuore il sangue ossigenato che giunge dai polmoni;
- vene del grande circolo, che portano all'atrio destro del cuore il sangue refluo dai vari organi e tessuti del corpo;
- vena porta, che drena il sangue dal canale intestinale sottodiaframmatico e dalla milza.

Una caratteristica importante del sistema venoso è la presenza di valvole, ovvero tasche dell'endotelio con concavità rivolte verso il cuore. Esse servono a evitare il reflusso sanguigno e per questo sono più numerose nelle aree in cui il sangue fluisce in senso contrario alla gravità e dove le vene possono venire compresse durante la contrazione ventricolare [1]. Le vene hanno un diametro che varia tra 1 mm e 10 mm [2].

1.1.3 Capillari

I capillari sono dei vasi sanguigni che si interpongono tra le arteriole e le radici delle venule e sono contenuti all'interno dei tessuti. Essi hanno dimensioni molto ridotte, con un diametro che

varia dai 5 μm agli 8 μm e la loro parete è formata da un unico strato di cellule endoteliali, che poggiano su una lamina basale sostenuta da un intreccio di fibre reticolari.

Le cellule endoteliali sono poligonali nei capillari più larghi e fusiformi in quelli più stretti e il nucleo appare appiattito ed ellittico. Inoltre, le cellule endoteliali sono coinvolte in numerosi processi fisiologici, tra cui: l'aggregazione piastrinica, la migrazione leucocitaria, l'adesione di alcuni elementi figurati del sangue alla parete endoteliale e la sintesi di alcuni componenti della matrice extracellulare (fibronectina, laminina, collagene) [1].

La parete dei capillari è a stretto contatto con il tessuto in cui si trovano e questo permette lo scambio tra sangue e tessuti di nutrienti, soluti e acqua attraverso un processo denominato diffusione semplice e regolato dal gradiente di concentrazione dei soluti e dalle pressioni idrostatica e osmotica.

I capillari vengono classificati in:

- capillari continui, che sono i più diffusi nel corpo umano e sono composti da una membrana cellulare endoteliale e basale continua, in cui le varie cellule sono saldate tra di loro tramite gap junction. Essi sono presenti in molti organi come il cuore, i polmoni, i reni e l'encefalo;
- capillari fenestrati, che sono meno comuni dei capillari continui e si trovano negli organi endocrini e nei glomeruli renali. Essi presentano pori cilindrici o fenestrazioni con un diametro che varia tra i 75 Å e i 100 Å, i quali permettono il passaggio di soluti e acqua ma non di proteine;
- capillari discontinui o sinusoidi, che sono situati solamente in tessuti molto specializzati come il fegato, il midollo osseo e la milza. Tra le loro cellule endoteliali vi sono pori di dimensioni variabili tra i 1500 Å e i 2500 Å che permettono il passaggio di elementi cellulari tra sangue e tessuti [2].

1.2 Aneurismi aortici e cerebrali

Un aneurisma è una dilatazione localizzata irreversibile di un vaso sanguigno, con un diametro maggiore di almeno il 50% rispetto al diametro normale standard del vaso considerato [6]. Queste dilatazioni, che sono dovute al fatto che le fibre di elastina si degradano e la muscolatura liscia perde funzionalità, si osservano soprattutto nell'aorta e nelle arterie cerebrali [7].

1.2.1 Tipologie e classificazione degli aneurismi

Gli aneurismi aortici possono essere di forma fusiforme, quando la dilatazione coinvolge l'intera circonferenza dell'arteria, oppure saccolari, quando solo una parte di essa è coinvolta

(Figura 1.3). Essi possono essere scambiati con i falsi aneurismi o pseudoaneurismi, che sono dilatazioni secondarie, in cui la parete esterna è costituita da un materiale fibroso privo di una struttura vascolare organizzata. I falsi aneurismi possono crearsi anche a causa di un'infiltrazione di sangue attraverso una dissezione della parete arteriosa a livello della tonaca media, che provoca un allargamento delle dimensioni esterne dell'arteria [8].

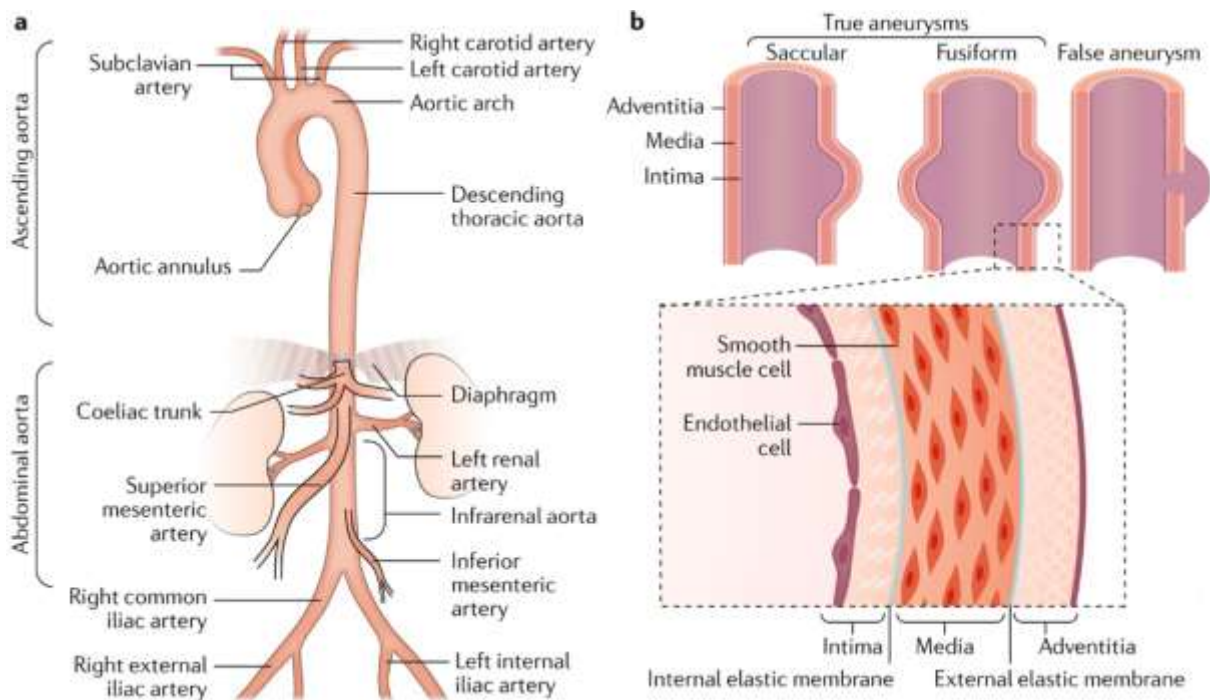


Figura 1.3: Schematizzazione della aorta nel tratto toracico e addominale (a sinistra), dei tipi di aneurismi (in alto a destra) e della struttura dell'arteria (in basso a destra).

Gli aneurismi aortici si suddividono in aneurismi aortici toracici (TAA) e addominali (AAA), con i secondi che sono tre volte più frequenti dei primi.

Gli AAA (Figura 1.4), nel caso più comune, sono localizzati nell'aorta addominale infrarenale e sorgono a uno o due centimetri di distanza dai vasi renali; questi tipi di aneurismi sono detti AAA infrarenali. Se invece l'AAA non coinvolge gli orifizi renali esso è un aneurisma iuxtarenale. Se l'AAA è limitato all'addome ma include i vasi viscerali, si parla di AAA pararenale nel caso in cui sia coinvolta solo l'arteria renale e AAA paraviscerale se vi è il coinvolgimento anche dell'arteria viscerale [9].

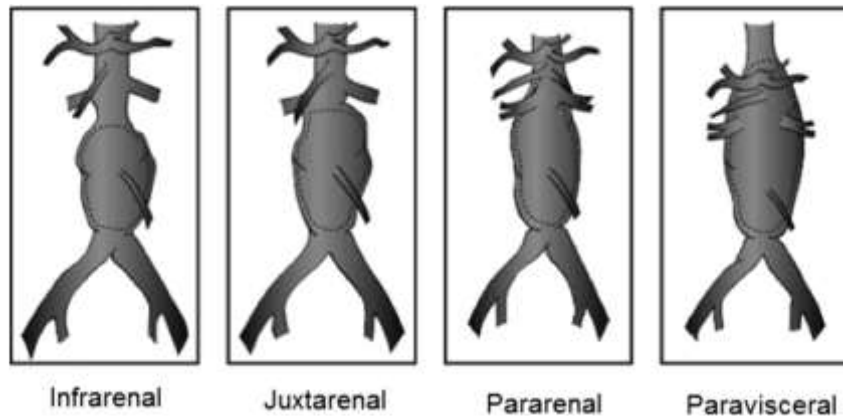


Figura 1.4: diverse tipologie di aneurismi dell'aorta addominale.

Gli aneurismi aortici toracici sono classificati in quattro categorie anatomiche principali: gli aneurismi dell'aorta ascendente, gli aneurismi dell'arco aortico, gli aneurismi dell'aorta discendente e gli aneurismi toracoaddominali [10].

L'altra categoria di aneurismi molto frequente è quella degli aneurismi cerebrali, molto pericolosi perché possono provocare un'emorragia subaracnoidea (Subarachnoid hemorrhage, SAH) (questo avviene nell'80% dei casi in cui si ha la rottura dell'aneurisma intracranico) [11]. Questi solitamente si formano vicino alle biforcazioni dei vasi sanguigni quando la tonaca media è sottile o mancante e la lamina elastica interna è frammentata; approssimativamente l'85% di essi è localizzata nella circolazione anteriore del circolo di Willis (Figura 1.5). La maggior parte degli aneurismi cerebrali sono di forma sacculare o a bacca, ma possono presentarsi anche come fusiformi, traumatici, micotici, dissecanti o microaneurismi [12].

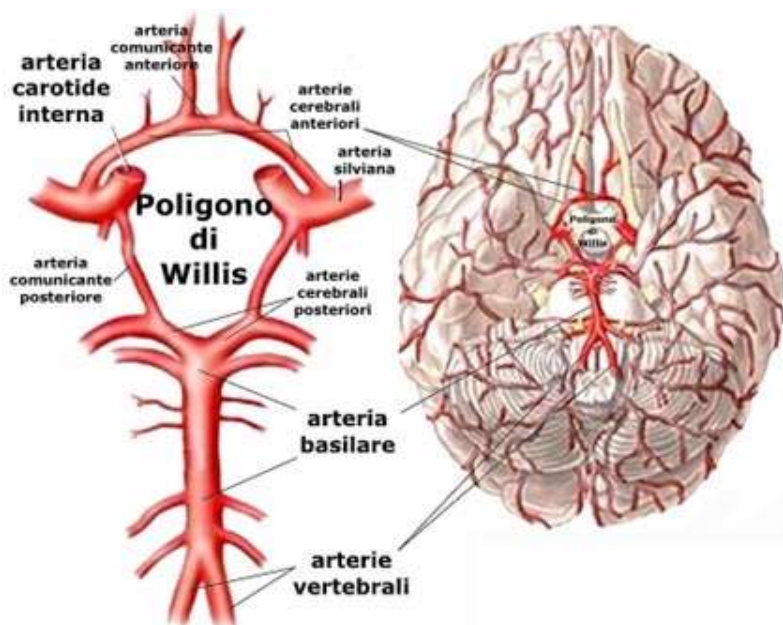


Figura 1.5: Schematizzazione del circolo di Willis.

1.2.2 Patogenesi

Sia i TAA che gli AAA sono caratterizzati da: morte delle cellule muscolari lisce vascolari (vascular smooth muscle cells, VSMC), degradazione della matrice extracellulare (extracellular matrix, ECM) e infiammazione [13].

Sebbene tuttora non si conoscano perfettamente i meccanismi che portano alla formazione degli aneurismi aortici, si sono osservate differenze eziologiche tra AAA e TAA, che vengono parzialmente attribuite alle diversità legate alla regione specifica di origine embriologica delle cellule muscolari lisce vascolari. Infatti, l'aorta addominale origina dai somiti derivati dal mesoderma parassiale, mentre l'aorta ascendente sorge da progenitori derivati da ectodermi neurali della cresta neurale cardiaca. Inoltre, altri fattori contribuenti sono relazionati alle diverse forze dinamiche a cui sono soggette zone differenti dell'aorta, o alla progressiva diminuzione del rapporto collagene-elastina dall'aorta prossimale verso quella distale.

Per quanto riguarda lo studio della patogenesi degli AAA, sono stati utilizzati principalmente tre modelli animali (per topi), ovvero: l'esposizione avventiziale al cloruro di calcio, la perfusione transitoria di elastasi nell'aorta infrarenale e l'infusione sottocutanea cronica di angiotensina II (AngII) [14]. Questi modelli hanno permesso di comprendere, sebbene non ancora a pieno, le cause e il processo di formazione degli AAA, che includono il contributo di numerosi tipi di cellule tra cui: cellule endoteliali, neutrofili, monociti e macrofagi, linfociti, adipociti, mastociti e piastrine. Di queste non è ancora noto il preciso ruolo delle cellule endoteliali, sebbene sia dimostrato che esse svolgono un ruolo fondamentale nel disaccoppiamento di eNOS (ossido nitrico sintasi endoteliale) e nella trasduzione del segnale biomeccanico endoteliale, e delle piastrine, che sono coinvolte nello sviluppo di trombi e nella rottura dell'AAA. Inoltre, negli aneurismi aortici addominali si osserva uno squilibrio tra le quantità di metalloproteinasi della matrice (MMPs) e dei loro inibitori. Infatti, se in condizioni fisiologiche le MMPs nell'aorta vengono prodotte da cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e fibroblasti avventiziali, nel caso di un aneurisma queste vengono prodotte anche dalle cellule infiammatorie, portando a un loro incremento. Ad esempio, l'espressione di MMP-1 (collagenasi-1) è maggiore negli AAA e contemporaneamente si osserva una decrescita negli inibitori di MMP-1. Questo è prodotto soprattutto dai fibroblasti e dalle cellule muscolari lisce (smooth muscle cells, SMC) e necessita della MMP-3 o della plasmina per venire attivato. Anche l'espressione di MMP-13 (collagenasi-3), prodotto dalle SMC delle pareti arteriose, è incrementata nei siti in cui sono presenti aneurismi, soprattutto in quelli sintomatici e ad alto rischio di rottura.

Altre sostanze molto presenti nelle pareti degli aneurismi aortici addominali sono la MMP-3 (stromelisina-1), che è un enzima prodotto dai fibroblasti, dalle cellule epiteliali e dai macrofagi, la MMP-12 (metalloelastasi), che è secreta soprattutto dai macrofagi e sebbene possa non essere direttamente coinvolta nella patogenesi degli AAA, facilita altre MMP nella degradazione della matrice extracellulare, la MMP-2 (gelatinasi A), che è espressa nelle cellule muscolari lisce, nei fibroblasti e nei macrofagi e la cui attività è incrementata da Ang II e CaCl_2 , e la MMP-14, che è prodotta dai macrofagi e dalle cellule muscolari lisce e ricopre un ruolo fondamentale nella degradazione della matrice extracellulare nella tonaca media e avventizia. Alcuni studi hanno dimostrato che nessuna singola MMP è sufficiente alla creazione di un AAA, ma è necessario che vari tipi di cellule agiscano con una elevata specificità temporale e spaziale durante la formazione e lo sviluppo dell'aneurisma [15]. Inoltre, esperimenti sui topi basati sull'infusione di angiotensina II hanno mostrato l'esistenza di una relazione causale tra il sistema renina-angiotensina e la formazione di AAA, sebbene anche questa sostanza da sola non sia sufficiente alla loro genesi. L'Ang II agisce producendo un'iniziale infiammazione, seguita dalla degradazione dell'elastina con rottura mediale focale e transmurale che porta all'espansione del lume [14].

Le cellule infiammatorie sono un segno che contraddistingue gli AAA (Figura 1.6), infatti, in essi si osserva la presenza di neutrofili, soprattutto nelle fasi iniziali, macrofagi, cellule T e linfociti B [15].

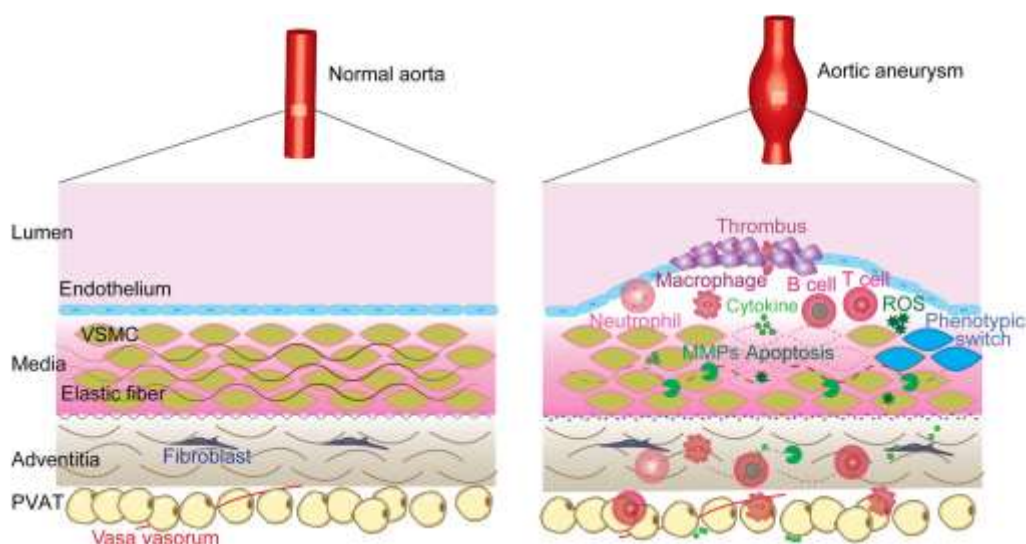


Figure 1.6: Patogenesi di un aneurisma aortico.

Anche le specie reattive dell'ossigeno (ROS) svolgono un ruolo importante nella formazione degli AAA perché queste attivano le MMP, inducono geni pro-infiammatori e l'apoptosi [15].

Per quanto riguarda invece la patogenesi degli TAA, questi vengono categorizzati in sindromici, che sono quelli legati a sindromi (sindrome di Ehlers-Danlos, di Marfan e di Loeys-Dietz) e spesso associati ad una valvola aortica bicuspidale, familiari non sindromici e sporadici. La matrice extracellulare ricopre un ruolo centrale in quanto sue anomalie compromettono l'intera integrità strutturale dell'aorta e, sebbene gli TAA siano molto meno studiati rispetto agli AAA, sono state individuate alcune proteine coinvolte nella loro formazione. Tra queste, le più rilevanti sono la lisilossidasi, che è responsabile della reticolazione (cross links) tra collagene ed elastina, e il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), che è una citochina multifunzionale essenziale per la morfogenesi e l'omeostasi dei tessuti [14], [15].

Come negli AAA, anche negli aneurismi della aorta toracica è coinvolto il sistema renina-angiotensina: infatti, in studi effettuati sui roditori si è osservato che un'infusione cronica di Ang II provoca una dilatazione patologica nella porzione ascendente dell'aorta toracica e rotture che tipicamente avvengono entro i primi 6-10 giorni [14]. Inoltre, nella patogenesi degli TAA è molto importante considerare anche l'apoptosi e la necroptosi delle cellule muscolari lisce e le disfunzionalità delle MMPs della matrice. Gli studi effettuati sulle MMPs riguardano soprattutto la MMP-2 e hanno prodotto risultati contrastanti in quanto la rimozione di MMP-2 aumentava la formazione di TAA indotti da Ang II, mentre al contrario diminuiva quella dei TAA indotti da CaCl₂. Inoltre, nelle pareti aortiche degli TAA si è osservato un incremento di MMP-9, ma non nel caso di aneurismi associati alla valvola aortica bicuspidale, e di MMP-3.

Anche per quanto riguarda gli TAA, la loro formazione è legata alla produzione di specie reattive dell'ossigeno e a risposte infiammatorie coinvolgenti soprattutto le cellule T e i macrofagi [15].

Infine, la patogenesi degli aneurismi cerebrali (CA) è un processo ampiamente studiato nel corso degli anni e strettamente collegato a processi infiammatori che coinvolgono le MMPs della matrice, le cellule muscolari lisce vascolari, i macrofagi e lo stress ossidativo. Innanzitutto, la formazione di un CA ha origine da una disfunzione dell'endotelio, che può essere conseguenza di: ipertensione, disregolazione dinamica del flusso locale e fattori non modificabili, come la genetica. Successivamente, vi è una risposta infiammatoria che coinvolge macrofagi, mastociti, cellule T, citochine e mediatori infiammatori, e che porta alla modulazione fenotipica delle cellule muscolari lisce vascolari, le quali a loro volta distruggono la lamina elastica interna e causano la disregolazione della sintesi di collagene e il rimodellamento della matrice extracellulare. Come ultimo step vi è l'apoptosi delle VSMC che produce un ulteriore assottigliamento della tonaca media e aumenta il rischio di rottura dell'aneurisma. Contemporaneamente, i macrofagi infiltrati nella parete arteriosa rilasciano le MMPs che

scindono la matrice extracellulare e il collagene, aumentando l'infiammazione e il reclutamento di cellule infiammatorie [16].

1.2.3 Fattori di rischio e sintomi

I principali fattori di rischio riguardanti la formazione degli aneurismi aortici includono: l'età, il sesso maschile, la storia familiare e il fumo di sigarette [8], [9], [15].

In particolare, il tasso con cui un AAA colpisce gli uomini è superiore a quello delle donne con un rapporto di 5:1. Tuttavia, non si è riusciti a identificare un singolo meccanismo causale che giustificasse questa differenza. Sono però stati effettuati molti studi che hanno esaminato il ruolo degli ormoni sessuali nella formazione dell'AAA e si è giunti alle conclusioni che: l'estradiolo endogeno molto probabilmente è protettivo, mentre la sostituzione di estrogeni esogeni ha mostrato esiti contrastanti nell'uomo provocando sia aumenti che diminuzioni nell'incidenza di AAA; gli androgeni, invece, intensificano la produzione di specie reattive dell'ossigeno, l'espressione dei recettori di angiotensina II e l'infiammazione nella parete arteriosa e contrastano gli effetti degli estrogeni esogeni; l'attivazione del sistema renina-angiotensina, e quindi la conseguente formazione di AAA, è legata a specifici loci del cromosoma Y; bassi livelli di testosterone sono indipendenti dalla presenza di AAA. In aggiunta, si è supposto che queste discrepanze tra i due sessi potessero essere associate alle differenze locali nell'emodinamica vascolare, in quanto i modelli di shear stress locale differiscono tra uomini e donne, e alle proprietà meccaniche che l'aorta esibisce, dipendenti da sesso ed età [15], [17]. Inoltre, si è osservata una correlazione tra gli aneurismi aortici e il livello di lipoproteine ad alta densità, così come tra gli aneurismi aortici e il livello di proteina reattiva C presente nell'organismo, e una maggiore incidenza di aneurismi aortici in pazienti che soffrivano di malattie cardiache coronariche, ipertensione e broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) [8], [9]. Nello specifico, uno studio pubblicato da "SpringerNature" [17] ha dimostrato che l'ipertensione (definita come pressione sistolica/pressione diastolica $\geq 140/90$ mmHg o l'uso di farmaci antipertensivi) e un'elevata pressione sanguigna diastolica sono associati a rischi più elevati di aneurismi e dissezione aortica. Infatti, questo studio ha osservato un rischio relativo (RR) di aneurisma aortico nei pazienti ipertesi pari a 1,66 volte quello dei pazienti non ipertesi e un aumento nel rischio di AA pari al 14% per ogni incremento di 20 mmHg nella pressione sanguigna sistolica e pari al 28% per ogni aumento di 10 mmHg nella diastolica. Questo fenomeno è stato attribuito al fatto che un'alta pressione sistolica e una bassa pressione diastolica sono associati a una rigidità arteriosa, che è un fattore protettivo verso l'aneurisma aortico [17].

Un altro fattore ampiamente studiato e spesso associato agli aneurismi TAA è l'arteriosclerosi che, pur essendo una malattia distinta, può portare alla formazione di aneurismi nel tempo, specialmente nell'aorta discendente e nell'arco aortico [8], [15], [18].

Sia i TAA che gli AAA hanno fattori di rischio genetici, anche se molto più evidenti negli aneurismi dell'aorta toracica e, nello specifico, gli studiosi hanno mostrato un grande interesse verso la componente genetica legata alla formazione di aneurismi aortici perché si è osservato che l'incidenza di AA in persone con un parente di primo grado soggetto alla stessa malattia è molto più alta, così come anche in pazienti con certe sindromi [9], [13]. Tra queste le più rilevanti sono:

- la sindrome di Ehlers-Danlos, che è un disturbo ereditario del tessuto connettivo noto per provocare iperestensibilità della pelle, ipermobilità delle articolazioni e aneurismi arteriosi;
- la sindrome di Marfan, che è una malattia ereditaria del tessuto connettivo causata da mutazioni del gene che codifica per la fibrillina. Essa può provocare alterazioni al sistema cardiovascolare, oculare e scheletrico;
- la sindrome di Loeys-Dietz, che è una malattia genetica rara del tessuto connettivo caratterizzata da tortuosità arteriosa, aneurismi, ipertelorismo (aumento anomalo della distanza fra due organi o parti del corpo) e ugola bifida (divisione dell'ugola) o palatoschisi (fessura nel palato). Essa è causata da mutazioni nei geni che codificano il TGF- β , nelle isoforme 1 e 2 [9].

Per quanto riguarda invece il diabete mellito, è stato dimostrato un minore impatto degli AAA nei pazienti affetti da questa malattia e un tasso di crescita degli aneurismi più lento [8], [9], [15], [19].

Gli aneurismi cerebrali sono caratterizzati da fattori di rischio simili a quelli aortici, che includono: fumo di sigaretta, ipertensione, arteriosclerosi, malattie genetiche ereditarie, storia familiare e in aggiunta la malattia del rene policistico (disturbo ereditario in cui si formano numerose sacche piene di liquido (cisti) in entrambi i reni) [11], [12], [16], [20].

Inoltre, la rottura di un CA è favorita da fattori come l'abuso di alcol, la dimensione e la posizione dell'aneurisma, il sesso femminile e l'età; infatti, è più facile osservare un'emorragia subaracnoidea in una donna in menopausa [11], [12], [20]. Al contrario, l'esercizio fisico regolare e l'ipercolesterolemia sono protettivi verso la formazione di aneurismi intracranici [12].

Quando si deve prevedere la probabilità di rottura di un aneurisma, si prendono in considerazione principalmente tre elementi: la geometria dell'aneurisma, le proprietà emodinamiche e le caratteristiche cliniche del paziente [16], [21].

Innanzitutto, le caratteristiche emodinamiche che si riscontrano nella rottura degli aneurismi sono: un elevato sforzo di taglio alla parete, un'alta pressione intra-aneurismatica e la stasi a basso flusso; si è dimostrato che flussi più bassi provocano cambiamenti degenerativi nell'aneurisma e di conseguenza ne facilitano la rottura. Queste proprietà dipendono anche dalla morfologia del CA e da quella dei vasi sanguigni che lo alimentano, perciò il miglior parametro da studiare per prevederne la rottura è la geometria [21].

Gli indicatori geometrici possono venire suddivisi in due categorie, ovvero bidimensionali (2D), ottenuti senza il bisogno di una ricostruzione 3D, e quelli tridimensionali (3D).

Delle variabili bidimensionali fanno parte (Figura 1.7):

- la dimensione, che è definita come la massima distanza perpendicolare tra la cupola e il piano del collo. Infatti, aneurismi maggiori di 10 mm hanno un rischio annuale di rottura pari al 1.9%, mentre se le dimensioni sono inferiori il rischio scende a 0.7%;
- la localizzazione, la cui relazione con la rottura degli aneurismi può venire spiegata dal fatto che gli aneurismi distali hanno una membrana più sottile e quindi è sufficiente una pressione inferiore per generare la stessa tensione alla parete (legge di Laplace);
- la forma, dal momento che gli aneurismi irregolari si rompono più frequentemente di quelli a lobi semplici [21];
- aspect ratio (AR), che è un parametro definito come il rapporto tra l'altezza dell'aneurisma e la lunghezza del collo. Un valore maggiore di AR è associato a un più alto rischio di rottura;
- size ratio (SR), che è il rapporto tra la massima altezza dell'aneurisma e il diametro del vaso che lo alimenta. Questo ha un intervallo di confidenza (CI) del 95% e risulta essere più affidabile nel caso di aneurismi di dimensione inferiore ai 5 mm [16], [21];
- area ratio, che è definito come il rapporto tra l'area dell'aneurisma e dell'arteria madre nel piano del collo [16];
- indice di ondulazione (UI) e indice di ellitticità (EI), che sono due parametri che variano tra 0 e 1 e che misurano rispettivamente quanto l'aneurisma è concavo e la deviazione dell'involucro convesso da una sfera perfetta (incrementa quando aumenta l'ellitticità).

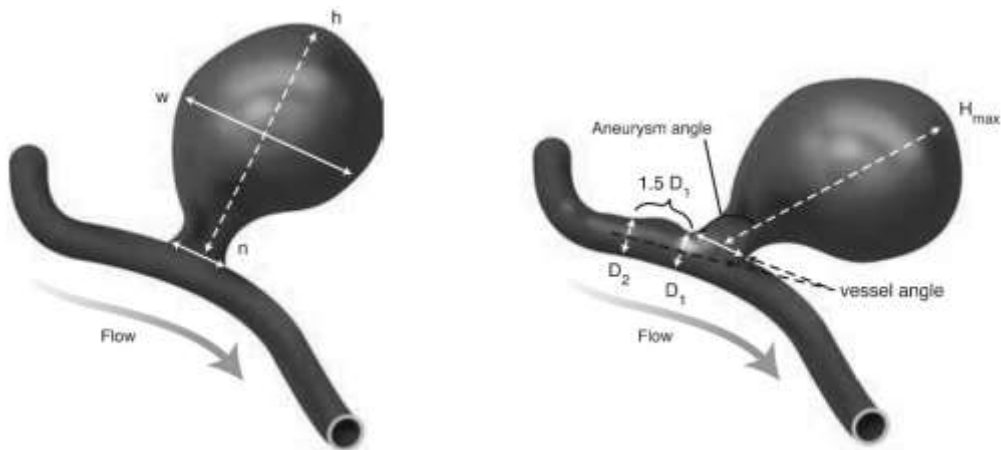


Figura 1.7: le principali variabili geometriche bidimensionali nella valutazione degli aneurismi.

Le variabili tridimensionali includono invece:

- il rapporto volume-collo (VNR) e il fattore di collo di bottiglia (BF), il primo descrive il rapporto tra il volume dell'aneurisma e l'area del collo e mostra una correlazione lineare con l'AR, mentre il secondo è il diametro più lungo perpendicolare all'altezza dell'aneurisma diviso per la larghezza del collo ed è significativamente alto nel caso di rottura;
- l'angolo del vaso e quello di inclinazione dell'aneurisma, che rappresentano rispettivamente l'angolo tra l'arteria di alimentazione e il piano del collo e l'angolo tra il collo e l'altezza massima dell'aneurisma; per entrambi il piano di osservazione va prima stabilito in modo da catturare il flusso entrate. La somma di questi due angoli è nota come angolo di flusso e un suo valore elevato è associato a un significativo rischio di rottura [21].

Per quanto possano essere noti e studiati i fattori che portano alla formazione degli aneurismi, la loro diagnosi rimane comunque molto critica perché spesso questa malattia si presenta come asintomatica e viene individuata casualmente durante un esame di imaging o un'angiografia con catetere convenzionale [6], [8], [18], [22].

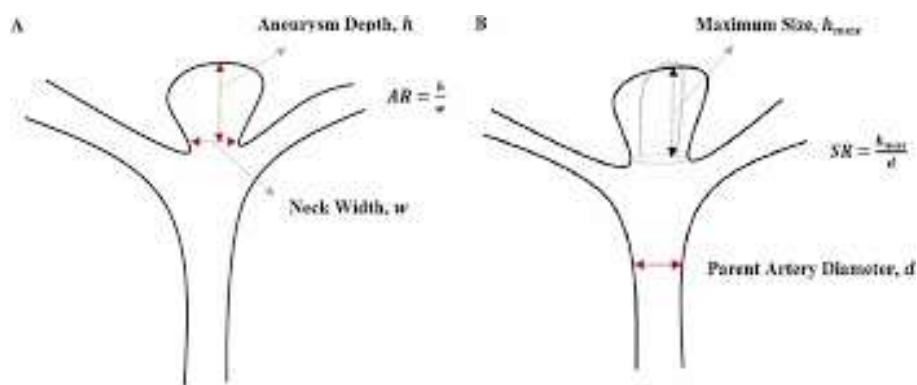


Figura 1.8: le principali variabili geometriche tridimensionali nella valutazione degli aneurismi.

Solitamente, il dolore derivante da un aneurisma non rotto è indipendente dalla sua posizione e i sintomi si attribuiscono all'erosione, distorsione o compressione unilaterale di uno dei vasi sanguigni adiacenti o di strutture vicine, come ad esempio dei nervi [23].

Spesso i pazienti soggetti ad aneurismi aortici lamentano fitte al basso ventre e al fianco e presentano pielonefrite (infezione batterica ai reni) e sepsi (complicazione di un'infezione, consiste in una risposta infiammatoria eccessiva dell'organismo) da ostruzione uretrale, dolore durante la defecazione a causa di una possibile compressione rettale, dolore all'anca e parestesie (alterata percezione della sensibilità ai diversi stimoli sensitivi) degli arti inferiori a seguito della compressione dei nervi pelvici [6].

Il sintomo che tipicamente contraddistingue un aneurisma cerebrale è il mal di testa. I CA infatti spesso sorgono dalle principali arterie cerebrali sulle quali sono presenti diramazioni del nervo trigemino e dei tre nervi spinali cervicali superiori. Tuttavia, un aneurisma che si forma lentamente può non provocare alcun mal di testa, mentre la formazione di una sacca figlia o di uno pseudoaneurisma da uno preesistente può produrre un'improvvisa e grave cefalea che poi scompare, a meno che non si verificano altri cambiamenti acuti (come la rottura dell'aneurisma) [24]. Inoltre, un acuto mal di testa è il segno distintivo di un'emorragia subaracnoidea, in particolare se associato a nausea e/o vomito, fotofobia, rigidità del collo, deficit neurologici focali (problemi con la funzione nervosa che colpiscono una parte specifica del corpo), una breve perdita di coscienza e solamente nei pazienti più gravi uno stato mentale alterato (da una moderata letargia fino al coma profondo) [11].

Capitolo 2

Attuali trattamenti degli aneurismi

In questo capitolo verranno descritti i trattamenti attualmente utilizzati nella cura degli aneurismi, suddividendoli in quelli che utilizzano la chirurgia a cielo aperto e quelli trattati con un approccio endovascolare. Successivamente, si analizzeranno alcune tra le complicazioni che si riscontrano più frequentemente durante questi tipi di intervento.

Nel momento in cui viene individuato un aneurisma, il medico curante deve scegliere accuratamente il modo in cui procedere tenendo conto di molteplici fattori riguardanti sia l'aneurisma nello specifico, che il paziente in generale, tra i quali: la dimensione, la posizione, il tasso di crescita e l'eziologia dell'aneurisma, i fattori di rischio, le comorbidità e le possibili complicanze [10].

Solitamente, se il diametro dell'aneurisma supera i 5,5 cm nell'uomo e i 5 cm nella donna, la scelta migliore è quella di intervenire chirurgicamente [25],[26]; altrimenti, si può anche decidere di monitorare l'aneurisma, applicare terapie mediche e cambiare stile di vita interrompendo condotte dannose (ad esempio, smettendo di fumare sigarette) e favorendo la normotensione.

Le terapie mediche mirano principalmente a ridurre lo shear stress e la pressione sanguigna sul segmento aneurismatico [10], e includono l'utilizzo di statine, che sono inibitori della idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi) e bloccano gli effetti delle specie reattive dell'ossigeno negli aneurismi, e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEIs). Sebbene vi siano risultati promettenti, manca un'evidenza scientifica su larga scala che dimostri gli effetti benefici di queste sostanze impiegate nel trattamento degli aneurismi.

Sono stati inoltre effettuati studi [8], [10] sia sugli effetti di agenti β -bloccanti, che si sono dimostrati essere poco tollerati dai pazienti con AAA e che non hanno influenzato significativamente il tasso di crescita degli aneurismi, sia sull'utilizzo della doxiciclina, che ci si aspettava agisse come inibitore delle MMPs ma che non ha dimostrato di incidere in modo rilevante sullo sviluppo dell'AAA nell'uomo.

Successivamente, si è valutato se la terapia cellulare potesse avere un ruolo nella prevenzione dell'avanzamento degli AAA e si è osservato che, su modelli animali, l'infusione locale di cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (BM-MSC), cellule endoteliali o VSMC e iniezioni sistemiche di BM-MSC sono efficaci nell'arrestare la progressione dell'aneurisma [8],[10].

Tuttavia, soltanto l'operazione chirurgica tratta effettivamente l'aneurisma ed è quindi molto importante fare progressi sulla sicurezza e affidabilità di questo intervento. Attualmente, i metodi con cui si può intervenire sono due: la chirurgia a cielo aperto e l'approccio endovascolare [8], [10], [26]–[29].

2.1 Chirurgia a cielo aperto

La chirurgia a cielo aperto, che una volta era lo standard per il trattamento di un aneurisma, al giorno d'oggi difficilmente è la prima scelta di un medico, in quanto si prediligono approcci meno invasivi. Tuttavia, particolari morfologie dell'aneurisma o caratteristiche del paziente, come ad esempio vasi di accesso non adeguati, possono far sì che sia necessario intervenire con questo metodo.

L'operazione chirurgica a cielo aperto ha inoltre mostrato migliori risultati a lungo termine e per questo motivo viene frequentemente proposta a pazienti giovani che potrebbero venire operati per via endovascolare.

Anche complicazioni riscontrate dopo un intervento endovascolare potrebbero necessitare di un'operazione chirurgica di questo tipo; in particolare, ciò avviene nel caso in cui si riscontrassero persistenti endoleaks (ovvero un flusso ingente di sangue nella sacca aneurismatica dopo aver posizionato lo stent o l'innesto) oppure un'infezione dovuta all'intervento subito o infine il trattamento di un aneurisma micotico, cioè un aneurisma causato da lesione della parete arteriosa da parte di funghi.

Spesso, gli aneurismi che richiedono un intervento chirurgico a cielo aperto coinvolgono l'aorta addominale o arterie intracraniche.

Per quanto concerne gli AAA, l'intervento chirurgico a cielo aperto consiste nell'interposizione di una protesi arteriosa che ha lo scopo di evitare la rottura della sacca aneurismatica sostituendola con un innesto (graft) sintetico vascolare (Figura 2.1). L'intervento generalmente viene eseguito mediante una laparotomia, ovvero un'incisione chirurgica della parete anteriore dell'addome che consente l'accesso alla cavità addominale e agli organi in essa contenuti, oppure mediante un approccio retroperitoneale (sinistro) [8].

Per quanto riguarda gli TAA, in genere la chirurgia a cuore aperto viene considerata un'opzione valida nel caso di aneurismi dell'aorta ascendente e viene effettuata con sternotomia mediana, bypass cardiopolmonare e arresto circolatorio [30].

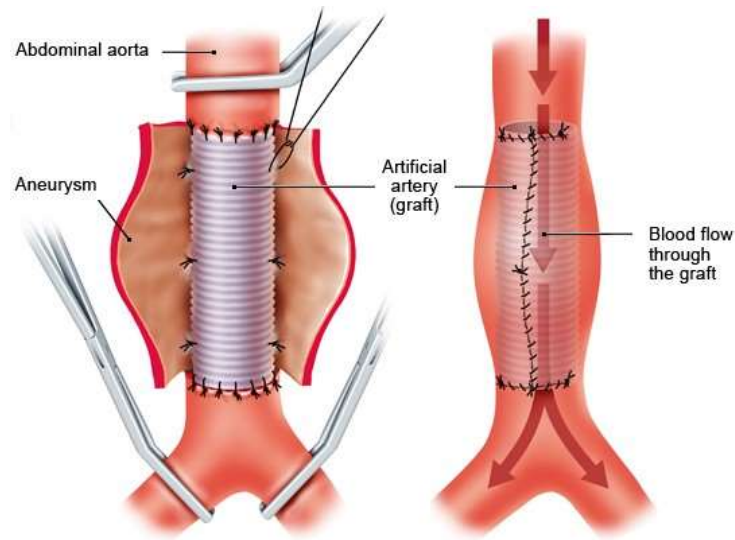


Figura 2.1: Sostituzione dell'aneurisma con un innesto vascolare artificiale (graft).

La Tabella 2.1 riassume le prevenzioni e i trattamenti raccomandati nei vari casi di aneurismi dell'aorta toracica.

Aneurysm location and associated conditions	ACC/AHA 20102	ESC 20141	Recommendation of Cleveland Clinic Journal of Medicine
Ascending aorta			
No associated conditions	≥ 5.5 cm (I-C) ≥ 0.5 cm/year growth (I-C)	≥ 5.5 cm (I-C), lower if small stature, rapid progression, aortic regurgitation (AR), pregnancy, patient preference (IIa-C)	≥ 5.5 cm $\pi r^2/H > 10$
Aortic valve surgery planned	> 4.5 cm (I-C)	> 4.5 cm	> 4.5 cm
Marfan syndrome	4.0–5.0 cm (I-C) $\pi r^2/H > 10$ (IIa-C)	≥ 5.0 cm (I-C) > 4.5 cm with risk factors or family history (IIa-C) ≥ 0.3 cm/year growth, severe AR, pregnancy desired (IIa-C)	> 4.5 cm $\pi r^2/H > 10$
Bicuspid aortic valve	≥ 4.0 –5.0 cm (I-C) $\pi r^2/H > 10$ (IIa-C)	≥ 5.5 cm without risk factors (I-C) ≥ 5.0 cm with risk factors, family history, hypertension, aortic coarctation (I-C) ≥ 4.5 cm if AVR planned (I-C) ≥ 0.3 cm/year growth (IIa-C)	≥ 5.0 cm without risk factors ≥ 4.5 cm with risk factors $\pi r^2/H > 10$
Turner syndrome	4.0–5.0 cm (I-C) $\pi r^2/H > 10$ (IIa-C)	Indexed aortic diameter ≥ 27.5 mm/m ²	≥ 27.5 mm/m ² $\pi r^2/H > 10$
Loeys-Dietz syndrome (apply to TGFBR1 or TGFBR2 mutation)	≥ 4.2 cm (TEE) (IIa-C) ≥ 4.4 –4.6 cm (CTA/MRA) (IIa-C)	≥ 5.0 cm (I-C) ≥ 4.5 cm with risk factors (IIa-C)	≥ 4.5 cm $\pi r^2/H > 10$
Ehlers-Danlos syndrome	4.0–5.0 cm (I-C) $\pi r^2/H > 10$ (IIa-C)	No specific threshold recommended	≥ 4.5 cm $\pi r^2/H > 10$
Familial TAA	4.0–5.0 cm (I-C) $\pi r^2/H > 10$ (IIa-C)	No specific threshold recommended	≥ 4.5 cm $\pi r^2/H > 10$
Aortic arch			
None	≥ 5.5 cm (IIa-B)	≥ 5.5 cm (IIa-C) Consider if having ascending or descending TAA surgery (IIa-C)	≥ 5.5 cm
Descending aorta			
Stent graft	≥ 5.5 cm (I-B)	≥ 5.5 cm (IIa-C)	≥ 5.5 cm
Surgery	≥ 6.0 cm (I-C) (include high risk, thoracoabdominal)	≥ 6.0 cm (IIa-C)	≥ 6.0 cm

Surgery with degenerative, traumatic or saccular TAA, or postoperative pseudo-aneurysm	≥ 5.5 cm (I-B)	No specific threshold recommended	≥ 5.5 cm
Surgery with connective tissue disorder like Marfan or Loey-Dietz syndrome	Lower threshold than > 6 cm (I-C)	Lower threshold than > 6 cm	≥ 5.5 cm

Class of recommendation (scale of I to III) and level of evidence (scale of A to C). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; AVR = aortic valve surgery; CTA = computed tomographic angiography; ESC = European Society of Cardiology; MRA = magnetic resonance angiography; $\pi r^2/H$ = maximal cross-sectional area of TAA divided by height; TAA = thoracic aortic aneurysm

Tabella 2.1: Indicazioni per l'intervento preventivo di un aneurisma dell'aorta toracica.

In merito agli aneurismi intracranici (IA), e in particolare a quelli distali, talvolta si predilige un approccio microchirurgico a causa appunto della posizione distante, della limitata grandezza della sacca aneurismatica, delle dimensioni ridotte del vaso e della frequente incorporazione del vaso che alimenta l'aneurisma al collo dell'IA stesso [29].

Nel caso di un IA, l'intervento chirurgico a cielo aperto consiste nella tecnica del clipping o del bypass. La tecnica del clipping viene effettuata con lo scopo di escludere la sacca aneurismatica dalla normale circolazione sanguigna [31].

Un intervento microchirurgico per un aneurisma intracranico consiste nel realizzarne l'occlusione posizionando una o più clip a molla, solitamente in titanio, al suo colletto, cosicché si ottengano la cicatrizzazione e la riendotelizzazione. Per effettuare ciò è necessario eseguire una craniotomia. I tassi di occlusione totale e subtotale (reliquato di colletto) e di reliquato aneurismatico sono pari a circa l'81%, il 16% e il 3%. Il tasso di complicanze con lesione neurologica è di circa il 9% e la morbilità/mortalità a tre mesi è del 4% (mortalità 0% e morbilità 4%) [32].

I vari step di una craniotomia effettuata al fine trattare un aneurisma mediante il posizionamento di una clip sono riportati nella Figura 2.2.

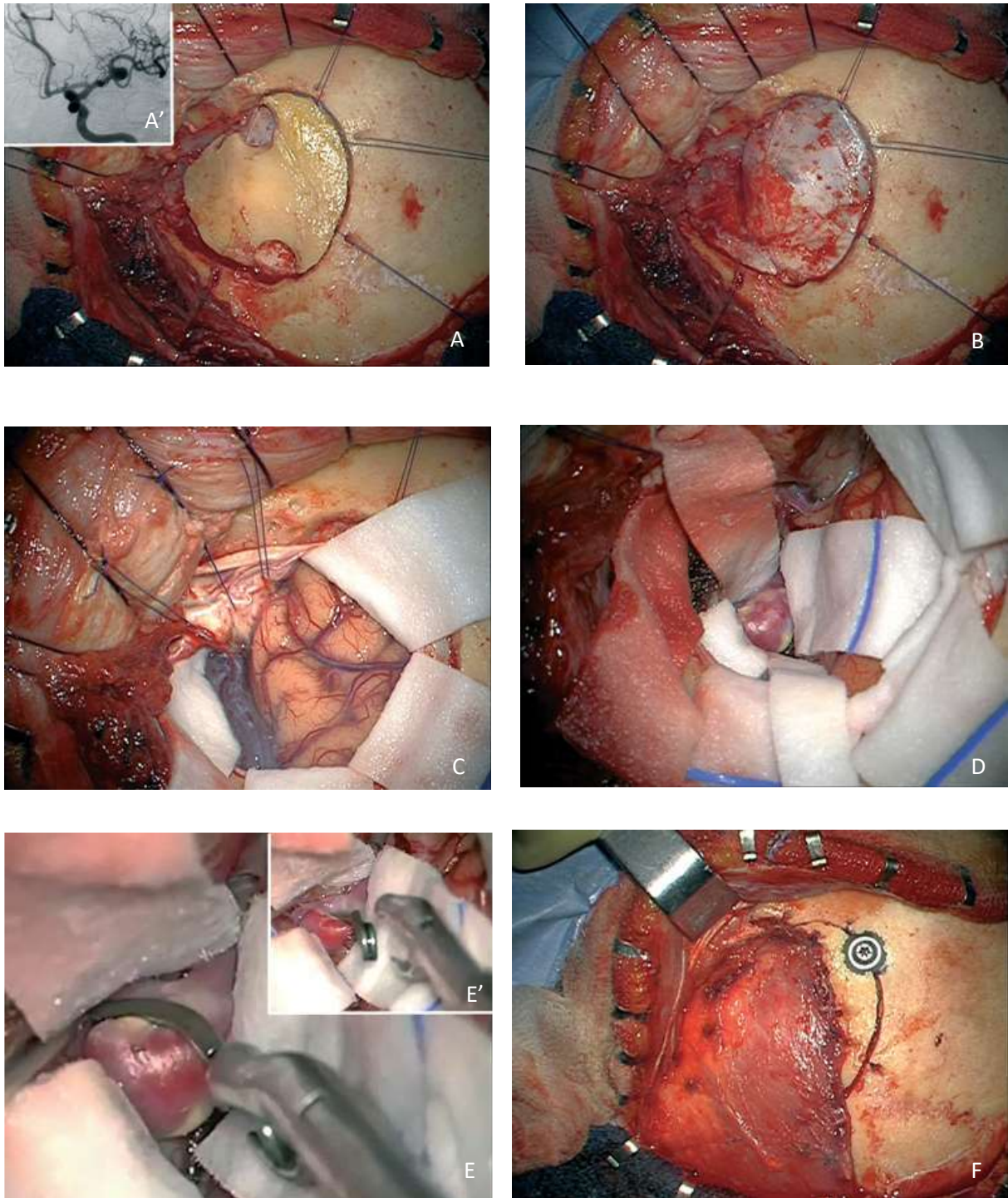


Figura 2.2: Trattamento microchirurgico di un aneurisma dell'arteria cerebrale media sinistra.
 A: Craniotomia pterionale sinistra dopo scollamento e retrazione del muscolo temporale (freccia) verso il basso;
 A' (angolo superiore sinistro): Arteriografia.
 B: Esposizione e sospensione della dura madre (freccia).
 C: Apertura della dura madre ed esposizione della valle silviana (freccia).
 D: Esposizione dell'aneurisma (freccia).
 E, E': Posizionamento (E) e rilascio (E', in alto a destra) di una clip in titanio al colletto dell'aneurisma.
 F: Riposizionamento del lembo con rivetti in titanio (freccia) e rifissazione del muscolo temporale alla volta cranica.

2.2 Approccio endovascolare

Dal 2015, quando le bobine staccabili di Guglielmi (Guglielmi Detachable Coil, GDC) sono state approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) come dispositivo per l'occlusione degli aneurismi, si sono iniziate a investigare le tecniche endovascolari come alternativa meno invasiva all'intervento chirurgico a cielo aperto [27].

Nel trattamento di un aneurisma aortico addominale, l'intervento endovascolare (EndoVascular Aneurysms Repair, EVAR) consiste nell'impianto di un innesto biforcuto attraverso le arterie femorali e iliache. Questo innesto viene ancorato con uno stent all'aorta non aneurismatica a livello delle pareti arteriose iliache e renali, e la sacca aneurismatica viene lasciata in situ (Figura 2.3). Lo scopo dell'EVAR non è quello di sostituire l'aorta danneggiata, ma di escludere l'AAA dalla circolazione sistemica.

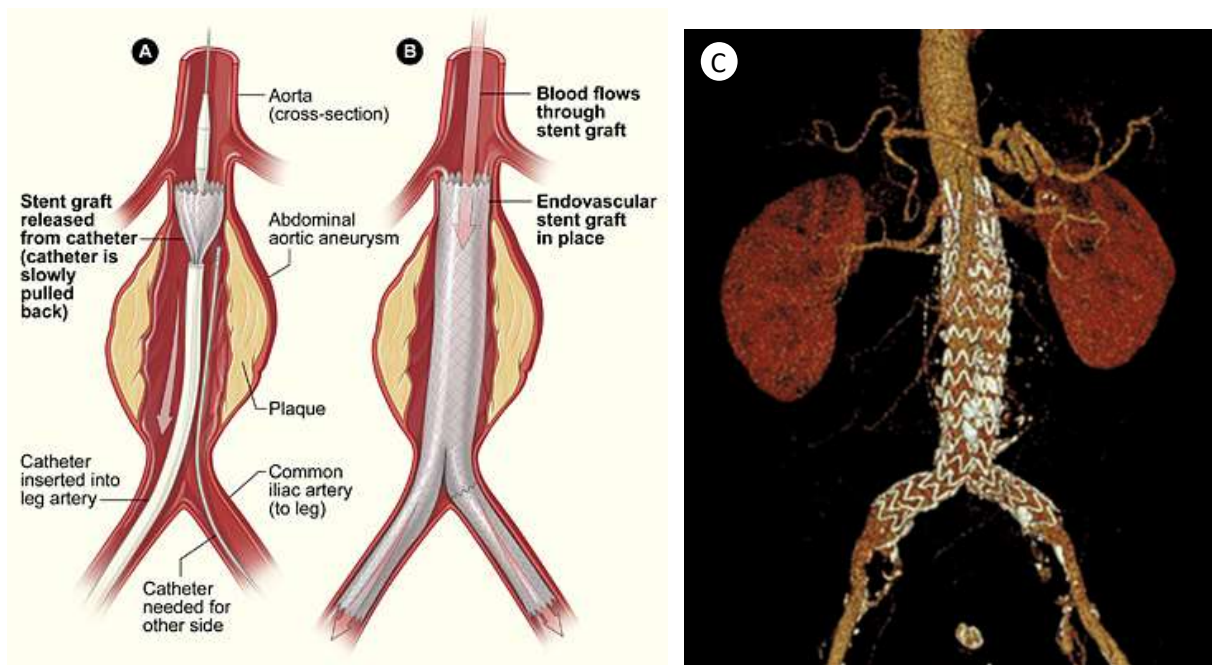


Figura 2.3: A: Inserimento del catetere e rilascio dello stent.

B: Posizionamento corretto dello stent che consente al sangue di fluire escludendo l'aneurisma dalla circolazione.

C: Immagine CT di un innesto ancorato sopra le arterie renali e con i due stent prolungati nelle arterie iliache comuni.

Prima di scegliere questo trattamento, il medico deve valutare accuratamente vari fattori per assicurarsi che i vasi di accesso siano adeguati all'introduzione dello stent che trasporta l'innesto e che vi siano zone di ancoraggio per l'endoprotesi, al fine di poter eseguire correttamente l'intervento.

Per ovviare a problemi legati a zone di ancoraggio non adeguate e per ottimizzare quanto più possibile la sigillatura dell'aneurisma, sono state introdotte tecniche EVAR avanzate come ad

esempio gli stent fenestrati, che sono impianti con fori di fenestrazione che servono ad accogliere le arterie renali, l'arteria mesenterica superiore e se necessario il tronco iliaco [8].

Altre procedure specifiche per aneurismi complessi, in particolare tronco-addominali (TAAA), includono:

- gli innesti in parallelo (PG): impiegati anche nel trattamento di AAA, sono una tecnica introdotta nel 2003 da Greenberg et al [33] che si basa sul posizionamento di più impianti in parallelo nelle arterie viscerali o renali, con lo scopo di mantenere la perfusione degli organi vitali ma di escludere la sacca aneurismatica [8], [33]. Questa tecnica è però caratterizzata da molte complicanze legate intrinsecamente al dispositivo, come perdite tra il corpo principale dell'endoprotesi e la parete vascolare, il fallimento del sigillo prossimale e le occlusioni precoci del ramo, e per questo motivo questo trattamento non è attualmente accettato e praticato in modo universale. D'altro canto, l'analisi di 813 pazienti sottoposti a riparazione di TAAA con le strategie PMEG (ovvero endoprotesi modificate dal medico) (n = 387) e PG (n = 426) della Vascular Quality Initiative ha dimostrato una ridotta incidenza di endoleak di tipo I e un miglioramento nella sopravvivenza. Un altro limite di questo trattamento è che non è adatto all'operazione di vasi viscerali; a questa mancanza si è tentato di compensare con l'introduzione della tecnica del "sandwich", impiegata per la prima volta nel 2008.

Questa procedura, per il trattamento di un TAAA, consiste in quattro step: il primo prevede di trattare la parte toracica dell'aneurisma inserendo l'innesto toracico e dispiegandolo in modo da lasciare la sua estremità distale 1 cm sopra l'asse celiaco (Figura 2.4-A); il secondo step è affrontare le arterie viscerali, che vengono incannulate con l'utilizzo di fili guida rigidi e cateteri (Figura 2.4-B); il terzo step consiste nel trattamento della porzione rimanente di aneurisma, con il posizionamento di uno stent graft toracico o biforcuto nella porzione restante di aneurisma e successivamente di stent rivestiti e autorspandibili nelle arterie viscerali (Figura 2.4-C); infine, il quarto e ultimo step prevede il dispiegamento di questi stent. L'intero processo è rappresentato nella Figura 2.4 [33], [34];

- le endoprotesi modificate dal medico (Physician-Modified EndoGraft, PMEG): sono innesti aortici disponibili in commercio modificati mediante la creazione di rami direzionali rinforzati o fenestrazioni. Il principale vantaggio dei PMEG è la capacità di eseguire una riparazione rapida e specifica per il paziente, evitando la necessità di attendere la produzione dell'innesto; tuttavia, vi sono al giorno d'oggi importanti limitazioni, delle quali la più rilevante è l'assenza di una supervisione centralizzata e di

un controllo qualità. Inoltre, la modifica del dispositivo può richiedere anche due ore di lavoro, per cui i PMEG non sono un'alternativa valida per il trattamento di pazienti urgenti, e sono vincolati alle dimensioni degli innesti disponibili in commercio, quindi non possono adattarsi per quanto riguarda il diametro e le lunghezze all'aorta del paziente [33];

- la fenestrazione in situ (In Situ Fenestration, ISF): è una tecnica descritta per la prima volta nel 2004 [35], basata sull'utilizzo di un ago per forare il tessuto, di palloncini tagliati in serie per allargare l'apertura e di uno stent rivestito da posizionare attraverso la fenestrazione creata nell'arteria succlavia sinistra. Una variazione di questo trattamento è la fenestrazione laser in situ (In Situ Laser Fenestration, ISLF), che offre una riparazione accelerata di aneurismi aortici sintomatici e rotti, che coinvolgono i vasi ramificati, essendo in grado di arrestare l'emorragia dovuta all'esclusione istantanea dell'aneurisma una volta che l'endoprotesi è stata rilasciata. Tuttavia, le complicanze che riguardano questa tecnica sono considerevoli e includono: il rischio di ischemia renoveriscerale transitoria, la precisione necessaria per allineare il catetere e l'ostio dei vasi bersaglio e l'aumento del rischio di endoleak di tipo III [33];
- i dispositivi multibranched off-the-shelf (OTS): sono impianti ognuno diverso dall'altro nel design e che hanno quindi limitazioni specifiche. Tuttavia, tutti i dispositivi hanno in comune il fatto di necessitare dell'accesso agli arti superiori per incannulare le ramificazioni e rilasciare gli innesti rivestiti. Esempi di questi dispositivi sono: il t-Branch, progettato per la riparazione endovascolare di TAAA complessi mediante l'incorporazione dei vasi viscerali con quattro rami esterni; il E-nside, disponibile in commercio per il trattamento endovascolare di TAAA complessi sfruttando l'inserimento dei vasi viscerali in quattro rami interni precannulati; il TAMBE, un innesto sperimentale per la cura di TAAA complessi che coinvolgono i vasi viscerali [33].

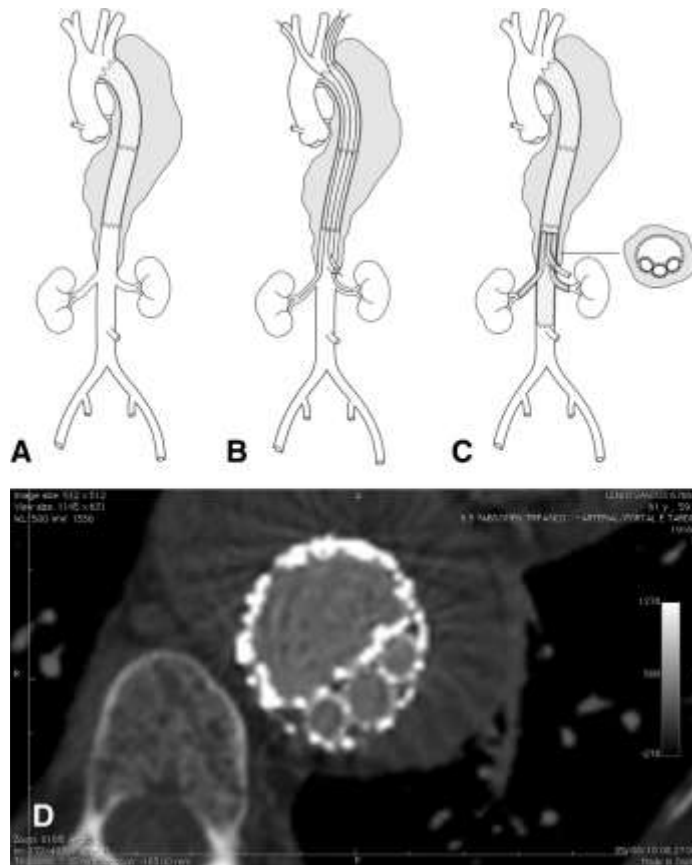


Figura 2.4: Tecnica del “sandwich” per gli TAAA.

- A: Inserimento e dispiegamento dell'innesto per l'aorta toracica.
- B: Incannulamento delle arterie viscerali con fili guida inseriti attraverso le vene succlavia e ascellare.
- C: Posizionamento di uno stent toracico e di stent rivestiti e autoespandibili nelle arterie viscerali.
- D: Scansione angiografica trasversale postoperatoria effettuata con tomografia computerizzata che mostra l'aspetto finale di un TAAA trattato con la tecnica del “sandwich”.

Per il trattamento endovascolare degli aneurismi intracranici, l'idea di intervenire dall'interno dell'arteria senza il bisogno della chirurgia a cielo aperto è comparsa per la prima volta intorno al 1960. Da quel momento, la ricerca si è molto focalizzata sull'approccio endovascolare, raggiungendo un primo successo con l'occlusione del vaso sanguigno mediante un palloncino staccabile. Tuttavia, i rischi associati al dispiegamento del palloncino erano assai elevati e perciò successivamente venne proposto di trattare l'aneurisma con l'utilizzo di bobine staccabili e con palloncini rimodellabili (negli anni '90 Jacques Moret ha affrontato per la prima volta il problema di un collo aneurismatico largo con la tecnica del palloncino rimodellabile [36]), che permettevano di aumentare il tasso di occlusione e la densità di impaccamento [37].

In seguito, si tentò di utilizzare degli stent coronarici espandibili con il palloncino, che però risultarono eccessivamente rigidi e quindi si favorì l'impiego di stent auto-espandibili a celle aperte. Infine, si cercò di migliorare questi dispositivi rivestendo gli stent con acido poliglicolico (PGA), acido poliglicolico/polilattico (PGLA) o idrogel [37].

Attualmente, quando un aneurisma intracranico deve venire trattato con un approccio endovascolare, si cerca di ottenere l'occlusione dell'IA attraverso il posizionamento di coil (spire solitamente in platino) all'interno della sacca aneurismatica, cosicché questa trombizzi e si ottenga la riendotelizzazione del colletto dell'aneurisma. Con questo approccio i tassi di occlusione totale e subtotale e di reliquato aneurismatico sono pari a circa il 63%, il 22,5% e il 14,6%; inoltre, il tasso di complicanze con lesione neurologica è di circa il 5,4% e la morbilità/mortalità a un mese è pari al 3,1% (mortalità 1,4% e morbilità 1,7%) [32].

Alternativamente, per il trattamento dell'aneurisma si può utilizzare un'endoprotesi vascolare intracranica (stent a maglie larghe o stent a maglie fini tipo flow-diverter), che sono tecniche che hanno dimostrato avere sia un maggiore tasso di occlusione che un elevato tasso di mortalità/morbilità e che quindi vengono impiegate solamente nei casi più complessi [32].

Un'altra opzione è quella di utilizzare, soprattutto nel caso di aneurismi dal collo largo e con biforcazioni, stent tagliati al laser e stent intrecciati. Questo tipo di stent si posiziona facilmente e spesso è necessario un solo microcatetere; inoltre, aderisce bene nelle zone curve delle arterie, fornisce una migliore occlusione immediata grazie alla maggiore copertura della superficie metallica e, se presenta celle di dimensioni molto ridotte, ha anche una migliore protezione contro la protrusione del coil nel vaso sanguigno durante l'embolizzazione. D'altro canto, uno svantaggio di questi tipi di stent è la poca interazione con le pareti del vaso, soprattutto nel design a celle chiuse [38], [39].

Un esempio dei vari step affrontati nel trattamento di un aneurisma intracranico mediante un microstent autoespandibile intrecciato (dispositivo LVIS EVO) si ha nella Figura 2.5.

Infine, nel caso di aneurismi intracranici di grandi dimensioni o IA distali a cui non si possono applicare i trattamenti convenzionali (embolizzazione con coil assistita da palloncino o stent) si impiegano i flow diverter (FD), recentemente investigati con una vasta copertura in metallo che aumenta l'efficacia e la sicurezza del dispositivo [36], [39].

I flow diverter sono divenuti accessibili per la prima volta nel 2008 con l'obiettivo di ricostruire la parete del vaso sanguigno e normalizzare la distorsione emodinamica causata dalla turbolenza intrasacculare. A tale scopo, gli FD sfruttano due meccanismi d'azione: il primo meccanico, reindirizzando il flusso sanguigno all'esterno della sacca aneurisma, e il secondo fisiologico-biologico, favorendo la stasi intraneurismatica e di conseguenza anche l'endotelizzazione del colletto dell'aneurisma [36].

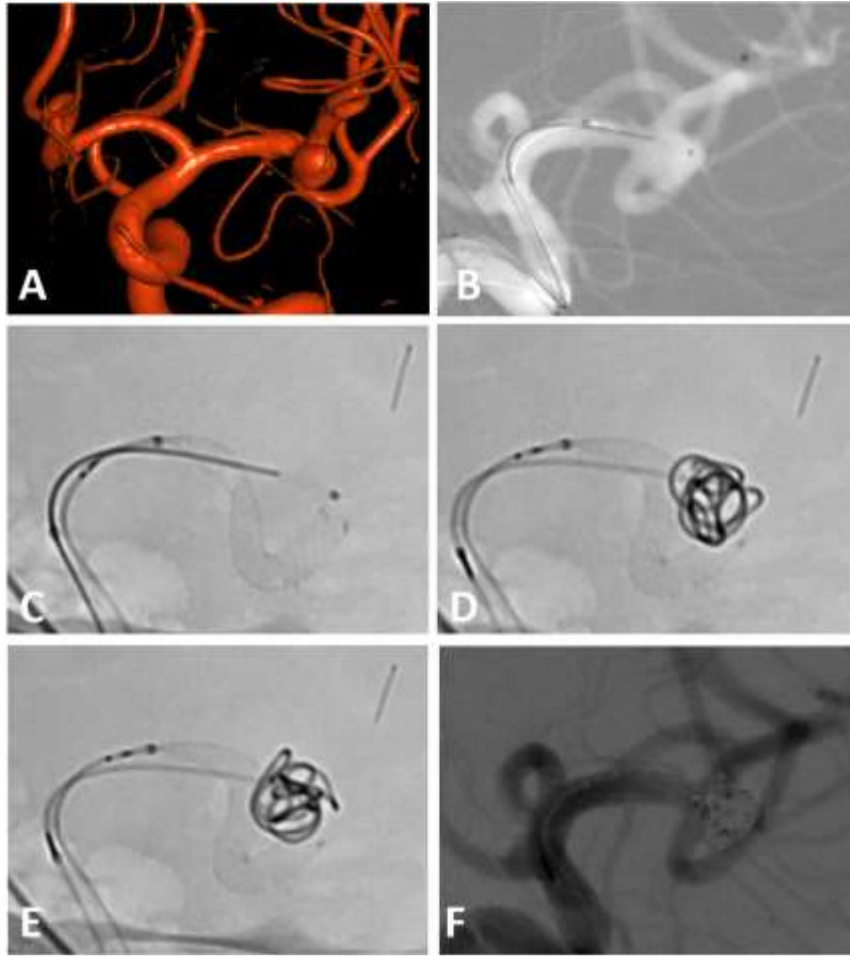


Figura 2.5: Trattamento di un aneurisma intracranico mediante uno microstent autoespandibile intrecciato.

A: Aneurisma nell'arteria cerebrale media sinistra in una paziente di circa 50 anni.

B: Inserimento di un microcatetere all'interno della sacca aneurismatica e nel tronco inferiore dell'arteria.

C: Primo posizionamento dello stent LVIS EVO con un'aderenza incompleta alla parete del vaso e un leggero attorcigliamento.

D: Posizionamento finale dello stent e della prima bobina, che è già all'interno della sacca aneurismatica.

E: Posizionamento finale della prima bobina.

F: Angiografica finale dopo il posizionamento dell'ultima bobina.

Nel momento in cui si decide di sottoporre un paziente a un intervento endovascolare per il trattamento di un piccolo aneurisma, bisogna prestare molta attenzione al fatto che esso richiede estrema precisione e che un piccolo errore può provocare la rottura dell'aneurisma e tutti i fenomeni pericolosi che ne conseguono (ad esempio, la SAH). Per questo motivo, è stato descritto nel dettaglio il procedimento da seguire nel momento in cui si deve operare utilizzando la tecnica della cateterizzazione con microcatetere. Innanzitutto, il microfilo viene fatto avanzare lungo il vaso sanguigno verso il ramo intracranico finché non è a 2-3 cm di distanza dall'aneurisma. Successivamente, il microcatetere viene fatto avanzare lungo il filo fino a 1-2 cm di distanza dal collo dell'aneurisma e il microfilo viene posizionato all'interno del catetere senza che sporga dalla punta, poi l'intero sistema viene tirato indietro fino a quando la punta

del catetere è prossima al collo dell'aneurisma (Figura 2.6-A). In seguito, il sistema viene ruotato facendo attenzione a non venire torto finché non è indirizzato verso l'aneurisma (Figura 2.6-B). A questo punto, il complesso microcatetere/microfilo viene spinto indietro fino a coinvolgere l'IA con la punta del catetere (Figura 2.6-C). Da questa posizione, nella maggior parte dei casi è possibile rimuovere lentamente il catetere, facendo attenzione a non rompere l'aneurisma (Figura 2.6-D) [28].

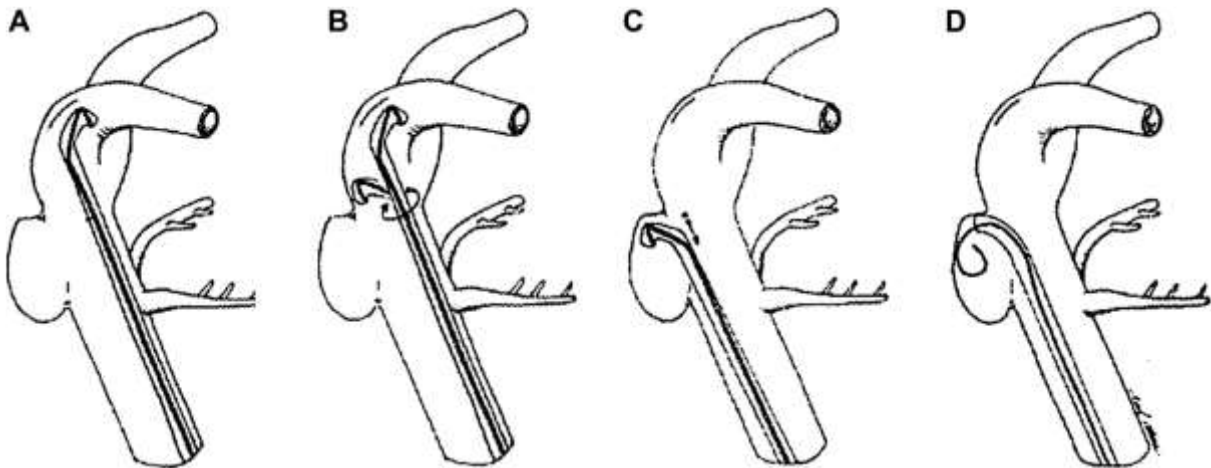


Figura 2.6: Le diverse fasi dell'intervento di cateterizzazione di un piccolo aneurisma intracranico.

2.3 Possibili complicanze

Il trattamento di un aneurisma è sempre una questione molto delicata, e la scelta di operare il paziente va presa soltanto in seguito ad una accurata riflessione.

Le principali complicanze legate all'intervento chirurgico da tenere in considerazione sono:

- la mortalità, spesso legata all'infarto miocardico;
- l'ernia della parete addominale: infatti, le incisioni retroperitoneali sono associate a un indebolimento della muscolatura laterale della parete addominale che sfocia in un rigonfiamento nel 15% dei pazienti;
- l'aneurisma para-anastomotico, il cui rischio è di circa lo 0,8% a 5 anni, 6,2% a 10 anni e si avvicina al 20% - 40% a 15 anni dopo l'intervento;
- la disfunzione/insufficienza renale, che è favorita da tempi di ischemia renale lunghi, dissezione della vena renale sinistra e utilizzo di procedure aggiuntive che coinvolgono l'arteria renale;
- l'ischemia del colon, che può presentarsi in maniera più o meno grave coinvolgendo solamente la mucosa del colon o essendo trasmurale. L'incidenza di questa complicanza si aggira tra l'1% e il 3% dopo la riparazione di aneurisma non rotto e

raggiunge anche il 10% dopo la riparazione in emergenza di un AAA rotto. La sua eziologia include l'ischemia non occlusiva dovuta a shock o farmaci vasopressori e/o occlusione delle arterie iliache interne;

- la disfunzione sessuale, che è comune nei pazienti con aneurismi alle arterie periferiche ed è stata riscontrata sia in persone che hanno subito interventi a cielo aperto, sia in persone che sono state operate mediante EVAR;
- l'infezione del graft, che colpisce circa lo 0.3% degli interventi aortici e tende a manifestarsi anni dopo l'operazione. Il trattamento di questa complicanza richiede l'asportazione dell'innesto infetto e il debridement (ovvero la rimozione medica di tessuti morti, danneggiati o infetti per migliorare il potenziale di guarigione del tessuto sano rimanente) del tessuto devitalizzato e infetto mediante bypass extra-anatomico o riparazione in situ.

Nel sottoporre un paziente a EVAR bisogna invece tenere conto di possibili:

- occlusioni degli arti, che si riscontrano più frequentemente nelle donne e negli innesti che si estendono alle arterie femorali. Il loro trattamento prevede una trombectomia aperta con un secondo intervento chirurgico o endovascolare o a cielo aperto oppure un bypass extra-anatomico [9];
- endoleaks, che sono la complicazione principale dopo un EVAR e sono definiti come la persistenza del flusso sanguigno al di fuori dell'innesto endovascolare ma all'interno della sacca aneurismatica in cui è inserito l'innesto [40];
- migrazioni del dispositivo, il cui tasso complessivo è risultato del 3,6% da uno studio della Cleveland Clinic al follow-up di 1 anno [9];
- rottura dell'aneurisma dopo l'EVAR, che a sua volta può provocare un'emorragia che, soprattutto se dovuta ad aneurismi intracranici, è molto pericolosa [9];
- claudicatio glutea, che è la complicanza più comune ma di solito è di grado lieve e si risolve con il tempo [6].

2.3.1 Gli endoleaks

Gli endoleaks sono un fenomeno che si verifica abbastanza frequentemente in seguito al posizionamento di un'endoprotesi e che è legato a un sanguinamento che persiste anche dopo la riparazione dell'aneurisma. Questa condizione viene parzialmente spiegata dalla presenza dei vasi di deflusso, nello specifico delle arterie lombari e dell'arteria mesenterica inferiore;

infatti, una perdita di sangue connessa a uno di questi vasi sanguigni difficilmente scompare spontaneamente.

Esistono diversi tipi di classificazione degli endoleaks. Il primo sistema prevede di distinguerli sulla base di quanto tempo impiega a manifestarsi il sanguinamento e differenzia tra gli endoleaks che compaiono entro i primi 30 giorni dall'intervento, ovvero i cosiddetti "endoleaks primari", e quelli che invece si manifestano dopo 30 giorni, noti come "endoleaks secondari". Inoltre, queste perdite di sangue possono anche venire distinte in correlate o non correlate al graft [41].

Il metodo di classificazione degli endoleaks più accreditato li differenzia in virtù della fonte del sanguinamento, suddividendoli in cinque diverse tipologie:

- gli endoleaks di tipo I consistono in un sanguinamento che scorre nell'aneurisma a causa di un sigillo incompleto o inefficace alle due estremità dello stent-graft, e una sotto classificazione distingue tra endoleaks di tipo I-a, che sono quelli prossimali, e endoleaks di tipo I-b, che sono quelli distali (Figura 2.7). Tra le principali cause del sanguinamento vi sono: un'inappropriata anatomia dell'aneurisma, con un collo eccessivamente angolato, significative calcificazioni o placche nelle zone di ancoraggio (quella prossimale o quella distale) dell'innesto, una zona di aggancio non circolare, un mal posizionamento dell'endoprotesi, il tipo di innesto non adeguato oppure una sottodilatazione dell'endoprotesi. Se si verifica questo tipo di endoleak, è necessario che la perdita venga trattata mediante il posizionamento di ulteriore stent-graft, altrimenti si rischia che la pressione e la dimensione sempre crescenti dell'aneurisma ne provochino la rottura [6], [9], [40], [41];
- gli endoleaks di tipo II sono il tipo di perdita sanguigna più comune e sono caratterizzati dal sangue che scorre nell'AAA dai rami laterali dell'aorta (arterie lombari e/o arteria mesenterica inferiore (IMA) e in casi rari arteria renale sacrale, gonadica o accessoria). Di solito, questi endoleaks vengono trattati solo in caso di significativo aumento dimensionale della sacca aneurismatica. Inoltre, se l'endoleak di tipo II è dovuto a un'incompleta embolizzazione dell'arteria iliaca interna, il trattamento di questo tipo di leak deve venire effettuato mediante embolizzazione dei vasi collaterali di pertinenza dell'arteria iliaca interna controlaterale o dalle arterie iliaca esterna e femorale comune omolaterali. Gli approcci più comuni mediante cui effettuare l'embolizzazione, spesso con l'uso di coils, sono quello transarterioso, con il microcatetere che viene fatto avanzare nell'IMA attraverso l'Arco di Riolano, e quello translombare, in cui si accede dall'aorta [6], [40], [41];

- gli endoleaks di tipo III risultano dal sangue che scorre nell'AAA attraverso difetti nell'endoprotesi come, ad esempio, la separazione giunzionale di due componenti modulari o fori o strappi nel tessuto della protesi dovuti alla frattura o l'erosione del sostegno dell'innesto. Questo tipo di perdita è considerata la più pericolosa per il paziente e, quando trovata, deve venire immediatamente trattata con l'uso di stent di rivestimento o con bypass femorale;
- gli endoleaks di tipo IV sono dovuti al sangue che scorre dal tessuto dell'innesto all'AAA a causa della porosità della protesi. Essi in genere vengono osservati subito dopo l'impianto e non necessitano di trattamento;
- gli endoleaks di tipo V sono caratterizzati da una continua espansione dell'aneurisma senza alcuna evidenza di un sito di perdita. Questo può accadere quando un endoleak non viene diagnosticato a causa del flusso molto lento e di un imaging non sufficientemente accurato oppure a causa di un accumulo di sieroma. In questi casi si interviene mediante drenaggio retroperitoneale del fluido, l'inserimento di un'ulteriore endoprotesi, oppure mediante un espianto con riparazione a cielo aperto [9], [41].

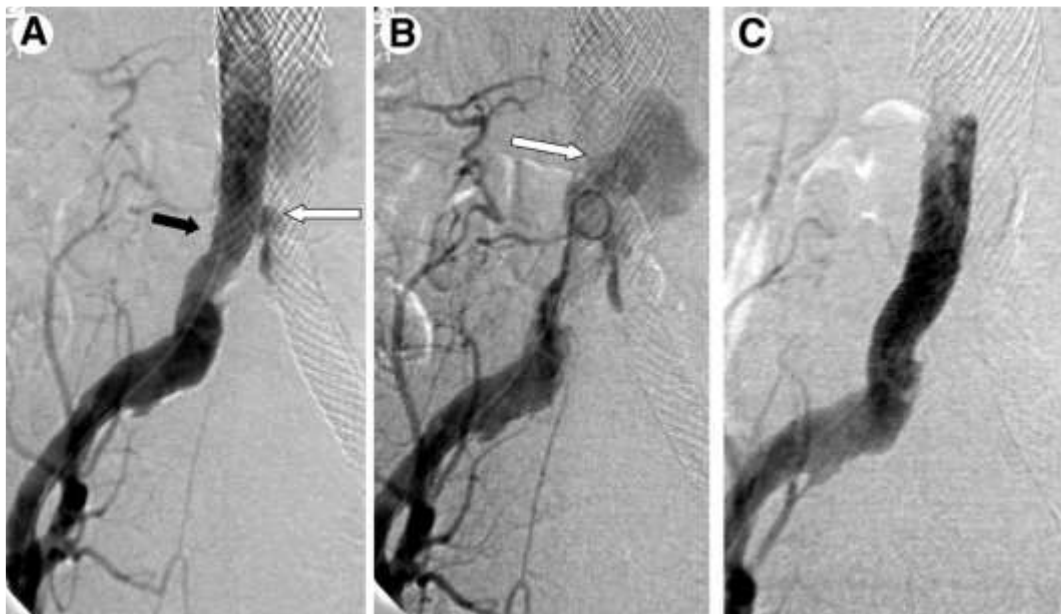


Figura 2.7: Endoleak di tipo I-b.

A: La feccia bianca indica l'endoleak di tipo I-b, dovuto alla zona di ancoraggio non adeguata dello stent-graft (freccia nera).

B: La freccia bianca indica il riempimento della sacca aneurismatica.

C: L'angiogramma ottenuto dopo il posizionamento dello stent nell'innesto mostra che non vi è più alcun sanguinamento nell'arteria iliaca comune destra.

2.3.2 Emorragia aneurismatica subaracnoidea

L'emorragia subaracnoidea aneurismatica (aSAH) (Figura 2.8) è una delle emergenze più gravi nella pratica neurochirurgica ed è associata a un alto tasso di morbidità e mortalità (variano tra l'8 e il 65%) [42]. Inoltre, questo tipo di emorragia provoca a sua volta complicazioni assai rilevanti, come risanguinamento, vasospasmi cerebrali (CV), ischemia cerebrale ritardata (Delayed Cerebral Ischemia, DCI) e danni al tessuto cerebrale circostante [42], [43].

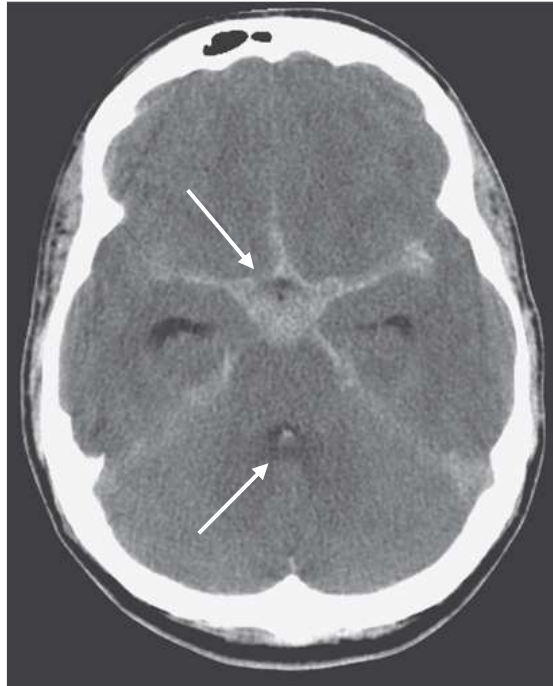


Figura 2.8: Tomografia computerizzata della testa che mostra un'emorragia subaracnoidea (frecche bianche).

La gestione delle complicanze neurologiche derivanti da aSAH è tutt'ora un tema ampiamente discusso in quanto, a causa dell'estrema gravità di questa malattia, si sono effettuate poche prove sperimentali sui pazienti.

Sebbene non esista un unico criterio di scelta da seguire, sono state indagate varie procedure che permettano la migliore gestione possibile delle conseguenze da aSAH. Innanzitutto, il medico si deve preoccupare del risanguinamento, che è l'esito più fatale, e solamente una volta che è stato messo in sicurezza l'aneurisma, può preoccuparsi degli eventuali vasospasmi e ischemia cerebrale.

L'approccio più comune è quello denominato "la terapia della tripla H" (Hypervolemia - Hemodilution - Hypertension) che prevede di indurre ipervolemia, emodiluizione e ipertensione al fine di aumentare la perfusione nelle regioni ischemiche del cervello [12], [42]. Tuttavia, recenti studi hanno iniziato a metterlo in discussione, sostenendo che fosse più efficace

mantenere la normovolemia e che l'emodiluizione, invece di essere benefica, facesse diminuire l'apporto di ossigeno e aumentare il volume dell'ischemia cerebrale [41]. Inoltre, per trattare i vasospasmi cerebrali, un trattamento che si è dimostrato efficace è l'impiego della nimodipina, un bloccante dei canali del calcio [12]; questo è anche l'unico farmaco orale approvato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per la gestione del vasospasmo cerebrale. Altre terapie mediche indagate per la gestione di questo tipo di complicanze sono: le statine, il solfato di magnesio, degli antagonisti dei recettori dell'endotelina, degli analoghi dell'ossido nitrico, l'eritropoietina, il cilostazolo, il sildenafil, l'acido eicosapentenoico, la vasopressina dell'arginina, terapie simpaticolitiche e trombolitiche, la soluzione salina ipertonica, l'ipotermia terapeutica, il dantrolene, l'eparina, il levosimendan e il tirilazad [42].

2.3.3 Gestione di un aneurisma rotto

Nel momento in cui un paziente si presenta con un aneurisma rotto, questo va operato immediatamente, al fine di evitare il rischio di rirottura, che è una complicazione assai letale e che spesso si verifica nelle prime 24 ore (o 6 dalla manifestazione dei sintomi) [11], [12].

Tenendo conto di vari parametri come comorbidità, stato clinico (neurologico e sistemico) del paziente, possibilità di trattamento selettivo completo (posizione, rapporto sacco/colletto, origine dei rami arteriosi collaterali rispetto all'IA) e necessità di evacuazione chirurgica contemporanea di un ematoma espansivo, viene scelto il miglior trattamento tra un'operazione di clipping a cielo aperto e l'obliterazione endovascolare dell'aneurisma [11], [12], [32].

L'ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial), che è uno studio prospettico e randomizzato su 2143 pazienti trattati tra il 1994 e il 2002 in 43 centri pubblicato nel 2015 [11], [12] ed effettuato con lo scopo di comparare le tecniche della clipping chirurgica e del coiling endovascolare, ha osservato che nell'approccio vascolare un tasso leggermente maggiore di pazienti aveva un esito clinico migliore, anche se questa terapia forniva un tasso di occlusione dell'aneurisma più basso rispetto all'operazione del clipping. Inoltre, con la tecnica endovascolare si è riscontrato anche un rischio maggiore di risanguinamento, seppur con probabilità comunque molto bassa.

Il BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial), ovvero uno studio randomizzato che ha incluso 409 pazienti e dei quali l'82% ha avuto un follow-up di 6 anni [11], [12], non ha osservato differenze significative tra l'approccio chirurgico a cielo aperto e quello endovascolare per quanto riguarda la circolazione anteriore, mentre per la circolazione posteriore è apparso più sicuro il coiling endovascolare. Tuttavia, la completa obliterazione dell'aneurisma è stata ottenuta nel 96% dei pazienti trattati col clipping chirurgico e solamente nel 48% di quelli

sottoposti a coiling endovascolare e il ritrattamento è stato maggiormente necessario dopo l'embolizzazione con la coil [11], [12].

Riassumendo, questi studi hanno favorito l'approccio endovascolare nel caso di rottura degli aneurismi, anche se il trattamento chirurgico a cielo aperto resta un'opzione valida per i pazienti che hanno un aumento della pressione intracranica elevato, che hanno deficit neurologici focali causati da un ematoma intracerebrale, pazienti per i quali l'aneurisma è difficile da visualizzare con l'angiografia o pazienti giovani, data la maggiore durabilità e il minor rischio di risanguinamento dell'IA con trattamento chirurgico a cielo aperto [11].

Capitolo 3

Biomateriali nel trattamento degli aneurismi

I biomateriali sono quei materiali, naturali o sintetici, che vengono impiegati a contatto con il sistema biologico; essi includono perciò tutto ciò che è esposto, in modo continuativo o intermittente, ai fluidi biologici e potrebbero anche essere situati all'esterno del corpo umano [44], [45].

I biomateriali vengono utilizzati principalmente nelle applicazioni mediche, ma svolgono un ruolo importante anche nella crescita delle colture cellulari, nell'analizzare le proteine del sangue nei laboratori clinici, nelle attrezzature per il trattamento delle biomolecole usate nelle applicazioni biotecnologiche, negli impianti che regolano la fertilità negli allevamenti di bestiame e nella diagnosi di array di geni. Per quanto concerne le applicazioni mediche, raramente i biomateriali vengono utilizzati da soli, ma spesso sono inseriti in dispositivi e impianti [44].

La Tabella 3.1 riporta alcune delle principali problematiche mediche che possono venire risolte grazie all'uso dei biomateriali.

AREA PROBLEMATICA	ESEMPI
Sostituzione della porzione malata o danneggiata	Articolazione artificiale dell'anca, macchinario per la dialisi renale
Assistenza nella guarigione	Suture, placche ossee, viti
Miglioramento della funzionalità	Pacemaker cardiaco, lenti intraoculari
Correzione di anomalie funzionali	Pacemaker cardiaco
Correzione di problemi estetici	Mastoplastica additiva
Assistenza nella diagnosi	Sonde, cateteri
Assistenza nel trattamento	Cateteri, drenaggi

Tabella 3.1: Esempi di impiego dei biomateriali.

Il successo di un biomateriale e di un impianto protesico è sostanzialmente legato a tre fattori: le proprietà e la biocompatibilità del dispositivo, la condizione fisica del destinatario e la competenza del medico chirurgo che opera il paziente e ne monitora i progressi. Le proprietà desiderabili per un impianto sono: la biocompatibilità, la non tossicità e la non cancerogenicità, l'inerzia e la stabilità chimica, una resistenza meccanica adeguata, un'appropriata resistenza

alla fatica, un corretto peso e densità e un processo di produzione relativamente poco costoso e facilmente riproducibile così da favorire la produzione su larga scala [45]. Di queste, le caratteristiche vantaggiose per un impianto biomedicale sono riassunte nella Figura 3.1.

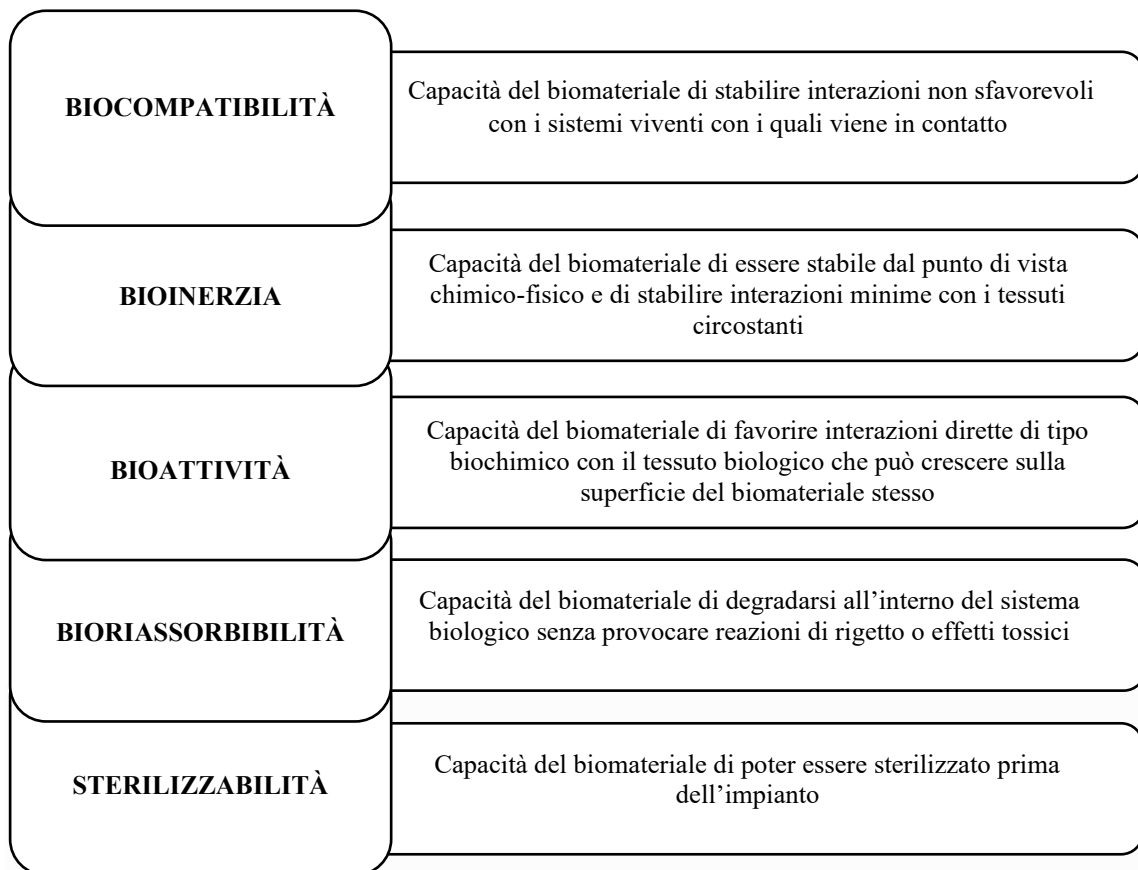


Figura 3.1: Caratteristiche vantaggiose di un biomateriale.

3.1 Biocompatibilità

La biocompatibilità è una caratteristica immancabile per un dispositivo biomedicale, e può essere definita come la caratteristica di un materiale di stabilire interazioni non sfavorevoli con i sistemi viventi con i quali viene in contatto.

Essa può venire valutata mediante test sia in vitro che in vivo, anche se i test in vitro prevedono semplificazioni rispetto al modello reale e di conseguenza offrono risultati dal valore più limitato e, talvolta, un biomateriale che mostra buoni risultati di vitalità cellulare negli studi in vitro potrebbe non mostrare lo stesso effetto in vivo a causa del meccanismo di difesa dell'ospite e potrebbe causare infiammazione nel sito [46].

Vari fattori contribuiscono alla biocompatibilità, tra cui: la composizione chimica dell'impianto, le sostanze rilasciabili, le caratteristiche meccaniche, la forma e il design [47].

Per migliorare l'interazione del biomateriale con i tessuti biologici, si può tentare di modificarlo superficialmente mediante modifica fisico-chimica o rivestimento superficiale con un materiale bioattivo.

La modifica fisico-chimica si ottiene attraverso processi meccanici, come la lucidatura, e reazioni chimiche come l'ossidazione, la riduzione, l'acetilazione e l'utilizzo di silani organofunzionali (i quali combinano un gruppo organico reattivo e la funzionalità inorganica di un alchilsilicato in un'unica molecola). I rivestimenti superficiali del biomateriale comprendono deposizione di film sottile e rivestimenti covalenti o non covalenti [46].

Nel momento in cui un impianto biomedicale entra in contatto con il corpo umano si possono avere varie reazioni da parte dell'organismo, riassunte nella Figura 3.2 [48].

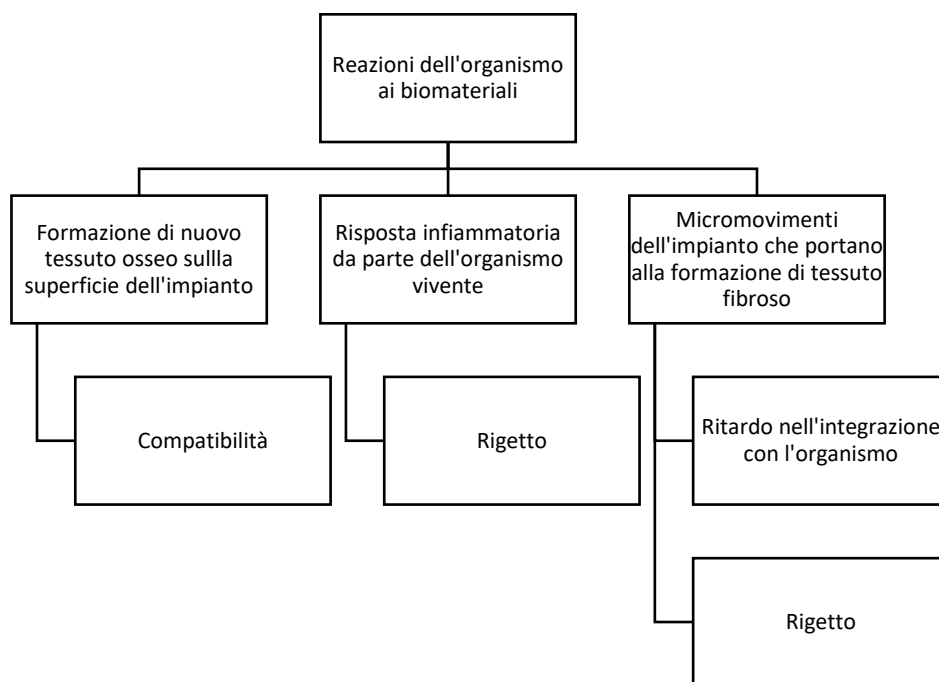


Figura 3.2: Reazioni del corpo umano ai biomateriali dopo l'impianto.

3.2 Classificazione dei biomateriali

I biomateriali possono essere classificati in base agli effetti che subiscono, in biostabili e biodegradabili, oppure in virtù degli effetti che causano, in biotossici, bioinerti, bioattivi e biorisorbibili, o infine possono venire suddivisi in base alla loro natura chimica (Figura 3.3) in quattro categorie: polimeri, ceramiche, metalli e compositi.

Nella prima classificazione i materiali biostabili includono quei materiali che, una volta impiantati, non subiscono sostanziali modifiche chimico e/o fisiche nel tempo; mentre i materiali biodegradabili sono quelli che, una volta impiantati subiscono sostanziali trasformazioni chimiche e/o fisiche che li portano a scomparire nel tempo.

La seconda categorizzazione distingue i materiali biotossici, ovvero quelli che provocano una reazione avversa da parte del tessuto biologico a causa di processi di tipo fisico e/o galvanico; i materiali bioinerti, che sono materiali stabili dal punto di vista chimico-fisico e presentano interazioni minime con i tessuti circostanti; i materiali bioattivi, cioè quei materiali che favoriscono interazioni dirette favorevoli di tipo chimico-fisico con il tessuto biologico, il quale può crescere sulla superficie del materiale stesso; e infine i materiali biorassorbibili, che sono materiali che subiscono una progressiva degradazione all'interno del sistema biologico, senza che questo provochi reazioni di rigetto o effetti tossici.

Le quattro categorie in cui vengono classificati i materiali sulla base della natura chimica verranno ora analizzate maggiormente nello specifico.

Materiale	Vantaggi	Svantaggi	Applicazioni
Polimeri	Bassa densità	Bassa resistenza meccanica, facilmente degradabili	Suture, arterie, vene, tendini artificiali
Metalli	Duttilità, elevata resistenza meccanica	Bassa resistenza alla corrosione in ambiente biologico, proprietà meccaniche molto differenti dai tessuti biologici	Graffette, stent, protesi articolari, impianti dentali, placche craniche
Ceramiche	Elevata biocompatibilità, bioinerzia, resistenza alla corrosione, bassa conducibilità elettrica e termica	Fragilità, difficile riproducibilità e lavorabilità	Rivestimenti, riempimento osseo
Compositi	Elevata biocompatibilità, resistenza alla corrosione	Difficile riproducibilità	Riempitivi, articolazioni artificiali, dispositivi per il fissaggio di fratture, protesi spinali

Figura 3.3: Caratteristiche principali di polimeri, metalli, ceramiche e compositi.

I polimeri sono macromolecole composte da numerosi monomeri legati fra loro da legami di tipo covalente. Queste lunghe catene di monomeri possono essere lineari, ramificate o reticolate e conferiscono al polimero un elevato peso molecolare.

Essi comprendono biomateriali sia sintetici che naturali e possono essere biodegradabili o non biodegradabili. I polimeri presenti in natura come l'amido, il collagene e la chitina sono molto utilizzati in quanto sono biodegradabili; i polimeri sintetici sono più complessi da ottenere ma vengono impiegati nei materiali protesici, nei materiali dentali, nelle forniture mediche monouso, negli impianti medici e anche come riempitivi, agenti di fissaggio delle ossa e materiali di supporto osseo [46], [49]. Esempi di polimeri sono riportati nella Figura 3.4.

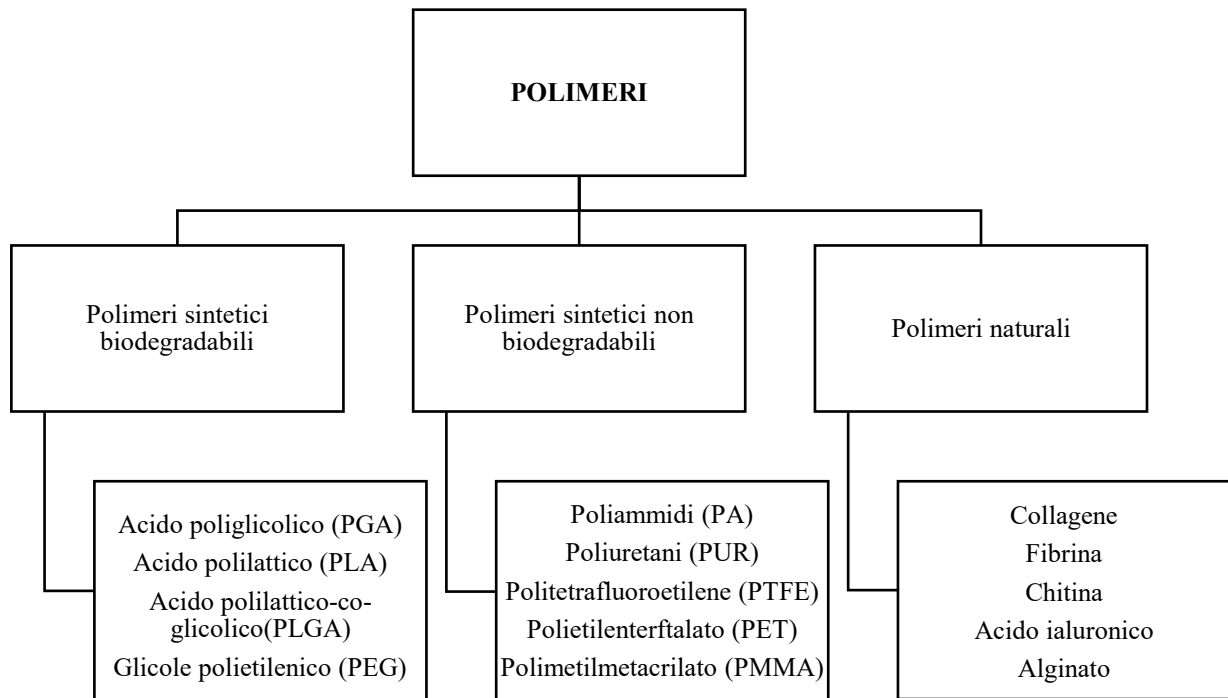


Figura 3.4: Classificazione dei polimeri ed esempi.

Le ceramiche, di cui fanno parte l'ossido di alluminio (Al_2O_3), l'ossido di magnesio (MgO), il biossido di silicio (SiO_2), il diamante e le strutture carboniose, sono solidi inorganici costituiti da elementi metallici e non metallici connessi tra loro da legami di tipo ionico o covalente o misti ionico-covalente [49].

Le caratteristiche positive dei materiali ceramici includono: un'elevata resistenza meccanica e durezza, una bassa espansione termica, un'elevata refrattarietà chimica e termica, buone proprietà tribologiche e una bassa densità. Invece, gli svantaggi nel loro uso derivano dalla loro alta temperatura di sintetizzazione, fragilità, difficile riproducibilità e lavorabilità.

Inoltre, sulla base di quella che è la loro interazione con il corpo umano, esse sono classificate in bioinerti, come l'allumina, lo zirconio e le porcellane dure; bioattive, come le

vetroceramiche e le idrossiapatiti; biorassorbibili, come il fosfato di calcio e l'alluminato di calcio [46].

Le ceramiche sono state principalmente utilizzate per: protesi dell'anca e innesti ossei, ma anche nelle applicazioni odontoiatriche (grazie alla loro inerzia alla saliva e alla loro eccellente resistenza alla compressione) e recentemente nella somministrazione controllata di farmaci, nelle terapie geniche e nelle terapie contro il cancro.

Per di più, il carbonio pirolitico, in virtù della sua elevata – anche se non totale – tromboresistenza, ha trovato ampia applicazione negli impianti cardiovascolari, ad esempio le valvole cardiache meccaniche.

Sebbene le ceramiche siano materiali resistenti alla corrosione, che esibiscono un'elevata resistenza alla compressione e che mostrano ottime qualità come materiali bioattivi, la loro lavorazione è complessa e la caratteristica di essere fragili comporta un rischio considerevole dal momento in cui una protesi ottenuta da questo materiale potrebbe frantumarsi senza prima aver mostrato alcuna deformazione [49].

I metalli vengono ampiamente utilizzati grazie alle loro proprietà meccaniche, tra cui i loro elevati modulo elastico e di snervamento, e alla loro conducibilità sia termica che elettrica [46], [49].

Vanno tenuti anche in considerazione gli aspetti negativi correlati all'utilizzo dei metalli come biomateriali, che includono la citotossicità e la corrosione [46], [49]. In particolar modo la corrosione è un processo indesiderato ma inevitabile dal momento in cui l'impianto entra in contatto con i tessuti e i fluidi corporei.

Esistono vari tipi di corrosioni del metallo, ovvero:

- la corrosione generalizzata: è dovuta alle differenze di potenziale che si creano tra zone diverse di un metallo immerso in un elettrolita e colpisce tutti i metalli, anche se in particolar modo gli acciai;
- la corrosione galvanica o bimetallica: si verifica quando due metalli diversi si trovano in contatto elettrico tra loro. Questo tipo di corrosione si osserva sul lato dell'anodo o sul lato del metallo con potenziale elettrochimico più negativo e produce una corrosione rapida; pertanto, è consigliato evitare l'impianto di metalli diversi;
- la corrosione da sfregamento: uno sfregamento meccanico si verifica all'interfaccia di materiali che sono soggetti a piccole vibrazioni o scorrimenti (ad esempio nell'area di contatto tra la placca e la vite nei dispositivi di osteosintesi) che provocano la formazione di solchi o vaiolature attorniate da prodotti di corrosione. Questo processo

provoca la rimozione continua del film passivante o del rivestimento inerte e causa la dispersione di ioni metallici potenzialmente tossici per il tessuto biologico;

- la corrosione in fessura o interstiziale: è dovuta a irregolarità o difetti sulla superficie del materiale metallico. I metalli più soggetti a questo tipo di corrosione sono l'acciaio inossidabile e le leghe di cobalto, mentre è molto rara nel titanio;
- la corrosione per vaiolatura: è una forma di corrosione localizzata in cui si formano cavità o vaiolature sulla superficie dei materiali metallici che si possono allargare fino a causare la rottura del materiale [50].

Tendenzialmente, molto più che i metalli puri, si usano le leghe di due o più elementi, di cui almeno uno metallico che possono anche venire lavorate superficialmente, ad esempio venendo rivestite con ceramiche bioattive, al fine di migliorarne le proprietà e la biocompatibilità, o con uno strato impermeabile, ad esempio di vernice o di vetro, per proteggere il metallo dalla corrosione [46], [49].

I metalli sono utilizzati principalmente nella sostituzione articolare e ossea, negli impianti maxillo-facciali, in odontoiatria e negli stent vascolari [46].

Tra i materiali metallici, i più utilizzati sono: il titanio puro (Ti) e le leghe di titanio come Ti-6Al-4V, l'acciaio inossidabile e le leghe di cobalto-cromo (Co-Cr) [49].

Infine, i materiali compositi sono materiali ingegnerizzati composti da due o più materiali che spesso hanno proprietà molto diverse. Questi sono stati creati con l'obiettivo di migliorare le proprietà fisico-chimiche, meccaniche e biologiche del dispositivo e ne sono un esempio i compositi del fosfato di calcio e dell'acido poli(lattico-co-glicolico) (PLGA), che sono stati creati per modulare la poca degradabilità del fosfato di calcio con quella invece rapida del PLGA [46].

3.3 Biomateriali per la cura degli aneurismi

La Tabella 3.2 riassume la storia dello sviluppo dei trattamenti per gli aneurismi cerebrali, riportando il materiale e l'anno in cui è stato introdotto, il tipo di dispositivo, come veniva impiegato e il risultato clinico.

Per quanto riguarda invece il trattamento degli aneurismi addominali e toracici, i materiali impiegati sono soprattutto metallici, polimerici o combinazione di questi due, e includono: poliestere, polietilene, politetrafluoroetilene (Teflon), nitinol (lega di titanio e nickel) e acciaio inossidabile [26], [33].

Data di introduzione	Dispositivo	Metodologia	Risultati clinici
1864	Fili metallici	I fili metallici vengono inseriti nell'aneurisma per indurre l'embolizzazione.	Debole formazione di coaguli e riduzione dei sintomi solo temporaneamente; gli eventi di creazione di emboli e rottura di aneurisma determinano un tasso di sopravvivenza del 7%.
1879	Fili conduttivi elettricamente	Fili realizzati in argento e rame vengono inseriti nell'aneurisma; successivamente, la corrente elettrica viene fatta passare attraverso di essi per indurre l'elettrotrombosi.	Riduzione del dolore in alcuni pazienti, tuttavia nessun beneficio nel 32% dei casi. Tasso di mortalità a breve termine pari al 38% e dovuto principalmente a infezione o rottura dell'aneurisma.
1921	Reti metalliche pieghevoli	Una rete metallica pieghevole viene inserita nell'aneurisma per indurre l'embolizzazione.	Il dolore è ridotto nella maggior parte dei casi, sebbene il tasso di mortalità a 4 mesi dall'intervento sia pari al 56% e dovuto principalmente a infezione o rottura dell'aneurisma.
1938	Clip impiantabili	Una clip, generalmente in titanio, viene posizionata sul collo dell'aneurisma, isolandolo dal vaso sanguigno.	Il tasso di mortalità a 1 anno dal trattamento è pari al 10%. Standard attuale per il trattamento chirurgico invasivo degli aneurismi intracranici.
1974	Cateteri a palloncino staccabili	Un palloncino staccabile, realizzato in silicone o lattice, viene condotto per via endovascolare all'aneurisma e staccato per indurre l'embolizzazione.	Si ottiene l'occlusione aneurismatica, sebbene il successo del trattamento dipenda molto dalla posizione dell'aneurisma. Il tasso di mortalità è pari al 10% e la probabilità che si verifichi un ictus è dell'8%.
1990	Bobine in platino staccabili	Le bobine di platino vengono inserite per via endovascolare nell'aneurisma e staccate per indurre l'embolizzazione.	Il tasso di mortalità a 1 anno dal trattamento è pari all'8%. Standard attuale per il trattamento endovascolare degli aneurismi intracranici.
1999	Deviatori di flusso	Il dispositivo viene impiantato attraverso il collo dell'aneurisma per via endovascolare in modo da escludere l'aneurisma dal flusso sanguigno.	Si ottiene l'occlusione degli aneurismi. Il tasso di complicanze è pari al 6%.
2000	Agenti embolici liquidi	L'agente embolico viene iniettato nell'aneurisma,	Il tasso di occlusione degli aneurismi è elevato, ma la procedura è assai complessa.

		poi precipita e solidifica al suo interno.	Il ritrattamento dell'aneurisma è necessario nel 5-13% dei casi.
2001	Bobine in platino e polimero	Le bobine di platino e PGLA/PLGA o PGA vengono condotte per via endovascolare all'aneurisma e staccate per indurre l'embolizzazione. Il polimero biodegradabile è progettato per promuovere la risposta dei tessuti e la rapida formazione di trombi.	La guarigione dell'aneurisma è simile rispetto a quella con le bobine in platino nudo ma il ritrattamento serve nel 15-37% dei pazienti.
2002	Bobine rivestite con idrogel	Le bobine di platino rivestite con idrogel vengono inserite per via endovascolare nell'aneurisma e staccate per indurre l'embolizzazione. Il contatto con il sangue provoca il rigonfiamento dell'idrogel, aumentando il tasso di riempimento dell'aneurisma.	Il tasso di occlusione dell'aneurisma è aumentato rispetto alle bobine in platino nudo; la ricanalizzazione si è verificata nel 22-28% dei pazienti.

Tabella 3.2: Storia dello sviluppo dei trattamenti per la cura degli aneurismi cerebrali.

3.3.1 Materiali metallici

I materiali metallici sono stati storicamente i primi impiegati nel trattamento degli aneurismi e includono: l'argento, l'acciaio inossidabile, il platino, il titanio e le sue leghe.

Di seguito è riportata una breve descrizione dei materiali metallici principalmente impiegati nella chirurgia vascolare al giorno d'oggi [27].

3.3.1.1 L'acciaio inossidabile

L'acciaio inossidabile utilizzato nelle applicazioni mediche è quello di tipo 316L austenitico, ovvero una lega composta principalmente da ferro (Fe), cromo (Cr), nichel (Ni), molibdeno (Mo) e carbonio (C) in piccole quantità [50], [51]. Nello specifico, nichel e molibdeno sono aggiunti alla lega in quanto sono elementi stabilizzanti dell'austenite, mentre gli altri costituenti contribuiscono a migliorare la stabilità e la resistenza alla fatica del materiale. L'acciaio inossidabile è poi ulteriormente indurito mediante lavorazione a freddo, che appunto lo rende ancora più resistente.

Il metodo che si utilizza maggiormente per la modifica dell'acciaio inossidabile è quello raccomandato dall'American Society of Testing and Materials (ASTM) e che si è dimostrato essere il più efficace e funzionale; esso si basa sull'impiego di poco carbonio e su una rifusione sottovuoto. La bassa percentuale di carbonio riduce il rischio di corrosione dell'impianto all'interno dei tessuti corporei mentre la rifusione sottovuoto riduce le impurità dei metalli e i difetti all'interno del metallo riducendo la quantità di bolle [50].

Poiché l'acciaio inossidabile 316L contiene una certa quantità di nichel, c'è la possibilità che l'uso di questo acciaio causi allergia al nichel, quindi si sta cercando di creare un acciaio inossidabile che sia privo di Ni [50], [52].

3.3.1.2 Il platino

Il platino (Pt) è un metallo bianco, lucente, duttile e malleabile. In natura è generalmente associato ad altri metalli come rutenio, rodio, palladio, osmio e iridio, al ferro e al rame e, qualche volta, a piccole quantità di oro, nichel, manganese, piombo, mercurio [53].

Il platino è un materiale caratterizzato da una buona biocompatibilità; tuttavia, il suo impiego è assai limitato (viene impiegato esclusivamente nella realizzazione di elettrodi) a causa delle sue proprietà meccaniche non ottimali.

3.3.1.3 Il titanio e le sue leghe

Il titanio è un metallo molto impiegato per la fabbricazione di impianti biomedicali grazie a due proprietà che lo contraddistinguono: la leggerezza, grazie al suo basso peso specifico, e la capacità di resistere alla corrosione, dovuta al processo spontaneo di passivazione che fa sì che sulla superficie del titanio sia presente un sottile strato (tipicamente spesso 3-10 nm) di un ossido stabile (nel caso del titanio e delle sue leghe il TiO_2) [50], [51], [54].

Se in lega con altri elementi come l'alluminio e il vanadio, il titanio aumenta la sua resistenza meccanica e diminuisce la sua duttilità, diventando più difficilmente lavorabile; inoltre, il vanadio è un elemento assai tossico e perciò è necessario fare attenzione al fatto che il metallo non venga graffiato e corrosivo [50].

Lo svantaggio fondamentale del titanio e delle sue leghe consiste nella loro scarsa resistenza alla fatica da sfregamento e nelle scarse proprietà tribologiche, a causa della limitata durezza. Il loro scarso comportamento tribologico è caratterizzato da un elevato coefficiente di attrito, da una grave usura adesiva con forte tendenza al grippaggio e da una insufficiente resistenza all'abrasione, infatti, il titanio subisce una grave usura quando sfregato con se stesso o con altri materiali (Figura 3.5) [54].

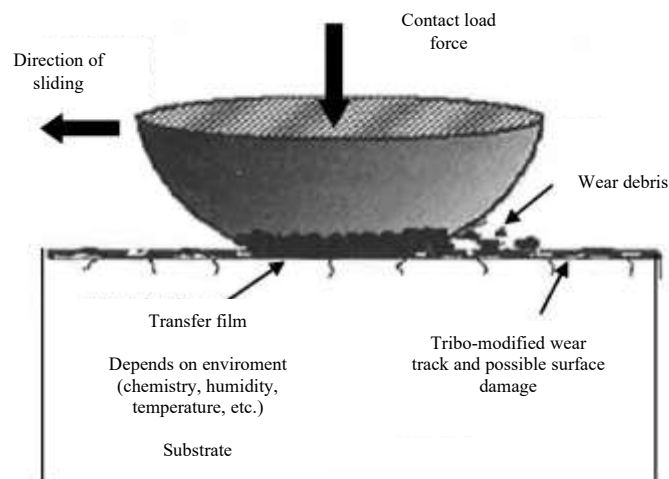


Figura 3.5: Rappresentazione schematica di un rivestimento tribologico.

Le leghe di titanio si presentano in tre diverse fasi: la fase α , la fase β e la fase $\alpha+\beta$. In ognuna di queste fasi vi sono disciolti preferibilmente certi elementi, come nella fase α lo zirconio (Zr), l'alluminio (Al), lo stagno (Sn) e l'ossigeno (O), che ricopre un ruolo dominante nel controllo della duttilità e della resistenza del metallo, e nella fase $\alpha+\beta$ il silicio (Si).

La fase β stabilizza le leghe del titanio e presenta un'elevata resistenza specifica e un modulo inferiore rispetto le fasi α e $\alpha+\beta$. Questa fase è stabilizzata da elementi quali il molibdeno, il tungsteno e il vanadio, mentre elementi come l'ossigeno, l'azoto e il carbonio promuovono la fase $\alpha+\beta$.

Le leghe che si presentano completamente in fase α hanno mostrato alcune limitazioni nelle loro caratteristiche di resistenza dovute a reazioni che si verificano ad alte temperature, nello specifico durante la lavorazione a caldo; questo fatto ha portato a un maggiore interesse verso le leghe in fase $\alpha+\beta$.

Tra le leghe del titanio, la Ti-6Al-4V, contenente il 6% di alluminio e il 4% di vanadio, è la più utilizzata nel settore biomedicale, grazie alla sua eccellente resistenza meccanica, plasticità, tenacità, saldabilità, resistenza alla corrosione e biocompatibilità [50]–[52], [54], [55].

3.3.1.3 Il nitinol

Il nitinol (NiTi) è una lega contenente una composizione quasi equiatomica (49–51 in %) di nichel e titanio. Il nome “Nitinol” è un acronimo per “Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory“, introdotto nel 1962 quando la lega è stata scoperta da Buehler [51], [56]–[59]. Utilizzato per la prima volta nel settore biomedicale da Andreasen, per la realizzazione di fili superelastici impiegati in odontoiatria, dagli anni '70 del 1900 questo materiale è stato

ampiamente investigato grazie alle ottime caratteristiche che lo contraddistinguono, ovvero il basso modulo elastico (~ 80 GPa nella forma austenitica e ~ 30 GPa nella forma martensitica), la superelasticità e la memoria di forma [57].

La superelasticità è una caratteristica legata al fatto che il nitinol è stabile in due configurazioni diverse, quella martensitica e quella austenitica, e si osserva quando una grande sollecitazione esterna, che indurrebbe una deformazione plastica in un metallo tradizionale, se applicata al nitinol (o un materiale con questa proprietà) induce una deformazione elastica e reversibile, perciò, nel momento in cui la sollecitazione viene rimossa, il materiale ritorna alla sua forma originale. La deformazione reversibile che il materiale è in grado di subire è molto maggiore rispetto a quella di un classico materiale elastico: infatti, un materiale superelastico presenta circa l'8-10% di deformazione reversibile, un metallo privo di superelasticità invece al massimo circa l'1%.

Un confronto tra le curve sforzo-deformazione di un metallo tradizionale e un materiale superelastico è mostrato nella Figura 3.7.

Per quanto concerne il settore biomedicale, la proprietà di superelasticità è molto utile nel momento in cui un dispositivo deve venire inserito in un sistema vascolare tortuoso dove si verificano carichi emodinamici ciclici.

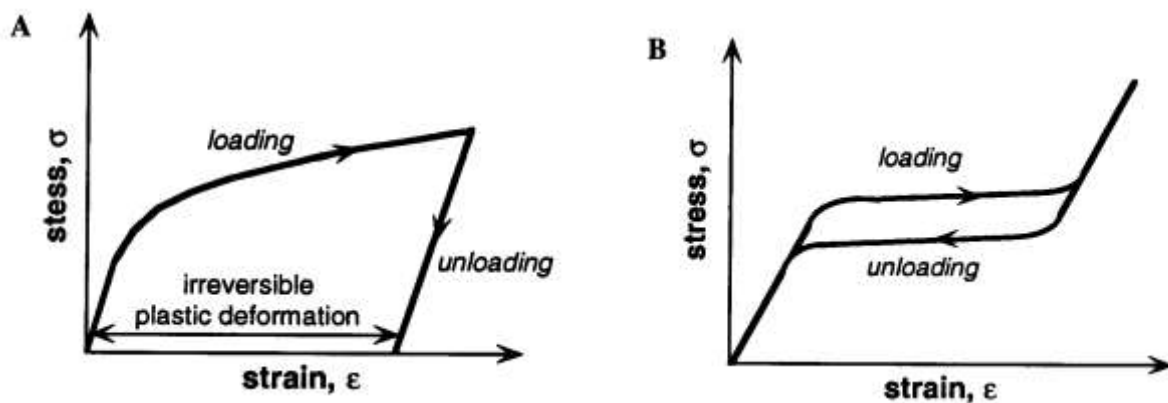


Figura 3.7: Schema della curva sforzo-deformazione di un metallo regolare (A) e un materiale superelastico (B).

L'effetto memoria di forma o shape memory effect (SME) è una proprietà legata al cambiamento reversibile della struttura cristallina del materiale e consiste nella capacità del materiale di subire una deformazione in condizioni di bassa temperatura (fase martensitica), e recuperare la sua forma originale quando riscaldato sopra la temperatura di trasformazione (fase austenitica) (Figura 3.8) [51], [56], [59].

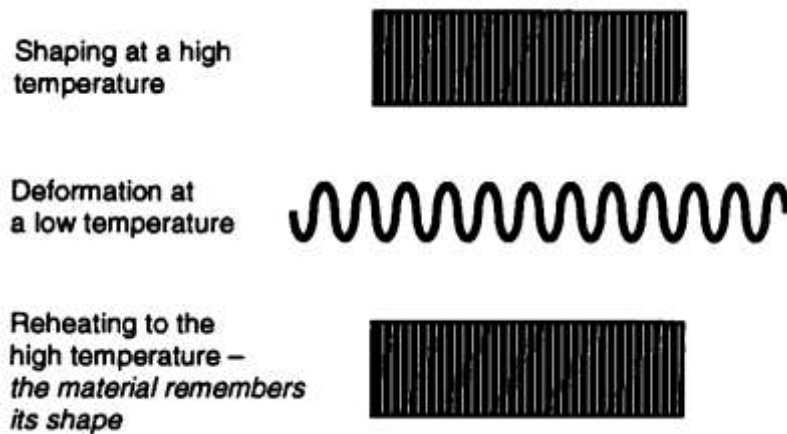


Figura 3.8: Principio di funzionamento della proprietà memoria di forma.

Questa proprietà è legata al fatto che le leghe a memoria di forma o shape memory alloys (SMAs), come il nitinol, a bassa temperatura sono stabili nella loro configurazione martensitica, dove le celle metalliche sono leggermente inclinate in una configurazione monoclina distorta, mentre nel momento in cui vengono riscaldate fino al raggiungimento della temperatura di inizio fase austenitica (A_s) iniziano a cambiare struttura fino al raggiungimento completo della conformazione austenitica, ovvero cubica, rigida e ordinata, alla temperatura A_f (di fine fase austenitica). Il processo con cui l'austenite viene raffreddata a martensite è analogo e le temperature di riferimento sono quella di inizio fase martensitica (M_s) e quella di fine fase martensitica (M_f).

Un'importante peculiarità di queste trasformazioni è che esse presentano tutte un ciclo di isteresi, cioè un comportamento diverso nella fase di riscaldamento e in quella di raffreddamento, in cui i percorsi non coincidono (Figura 3.9) [58], [60].

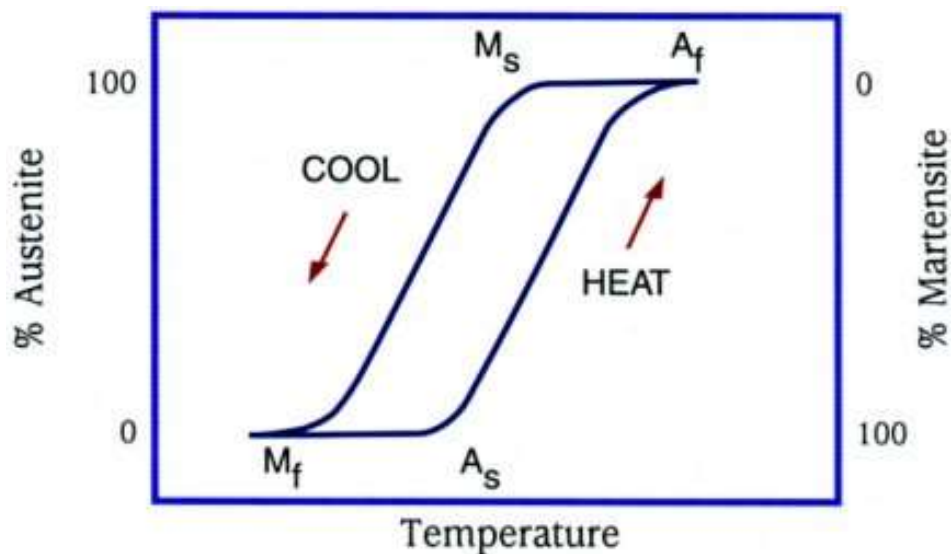


Figura 3.9: Intervallo di trasformazione (isteresi) nel passaggio martensite-austenite di una SMA.

La proprietà di memoria di forma è molto sfruttata negli stent vascolari autoespandibili utilizzati per il trattamento degli aneurismi. Infatti, una volta che allo stent viene impressa la forma desiderata alla temperatura A_f (fissata alla temperatura corporea), la temperatura del dispositivo viene abbassata finché esso non raggiunge la completa forma martensitica. Così facendo, grazie alla flessibilità della martensite, lo stent può muoversi molto più facilmente all'interno dei vasi sanguigni e, una volta privato del rivestimento ed esposto alla temperatura corporea, si espande raggiungendo la forma pre-impressa in fase austenitica [58].

Tipicamente, il nitinol viene prodotto con due processi:

- la fusione per induzione sottovuoto (Vacuum Induction Melting, VIM), che è efficace nel produrre una miscela fusa omogenea di nitinol e titanio, ma raccoglie una piccola quantità di carbonio dalla grafite utilizzata per la miscelazione e forma inclusioni di carburo di titanio (TiC) nella lega;
- la rifusione ad arco sottovuoto (Vacuum Arc Remelting, VAR), che è in grado di eliminare la contaminazione da carbonio e produrre una lega di elevata purezza; tuttavia, con questo metodo il metallo non viene fuso tutto contemporaneamente e si creano delle disomogeneità nella miscela della lega.

Alternativamente, si può utilizzare una combinazione dei due metodi che consente di produrre una miscela più omogenea ma che necessita di molteplici rifusioni, il che aumenta il rischio di contaminazione da ossigeno, il quale porta alla formazione di inclusioni, come ad esempio ossidi, che anche in piccole quantità possono influenzare significativamente le proprietà meccaniche, di resistenza alla corrosione, ed anche la biocompatibilità della lega.

Dopo la fusione, il NiTi viene sottoposto alle convenzionali lavorazioni dei metalli, come la laminazione a caldo, la forgiatura, la lavorazione a freddo, la trafilatura, per ottenere prodotti quali barre, piastre, tondini, fili, tubi, lastre, ecc...

Attualmente, il nitinol è utilizzato sia in una varietà di impianti cardiovascolari, ad esempio negli stent autoespandibili, nei filtri per la vena cava, nelle strutture delle valvole cardiache, nei sistemi di supporto degli innesti, nei dispositivi per l'occlusione di aneurismi, che in molti impianti ortopedici, dispositivi per la fissazione di fratture e apparecchi ortodontici [56].

Esempi di dispositivi commerciali che attualmente impiegano il nitinol sono:

- l'E-nside e il TAMBE, che sono degli innesti per la riparazione endovascolare di TAAA complessi. L'Enside è realizzato in poliestere e sfrutta uno stent in nitinol autoespandibile, è disponibile in commercio in quattro diverse configurazioni, con lunghezza e diametri variabili. Il TAMBE, che attualmente è in via sperimentale, utilizza un telaio in politetrafluoroetilene e uno stent in nitinol [33];

- l'Anaconda, che è un innesto per il trattamento di aneurismi aortici addominali approvato per il commercio nell'ambito della Unione Europea (marchio CE) e costituito da un tessuto di poliestere ultrasottile e da uno scheletro in nitinol. Inoltre, sono presenti numerosi marcatori radiopachi in tantalio lungo tutta la lunghezza del dispositivo, che viene fissato all'aorta grazie a quattro ancoraggi realizzati in nitinol;
- l'Aorfix, che è uno stent graft approvato dalla FDA nel 2013 e utilizzato per gli aneurismi con un collo angolato a 90 gradi. La struttura di questo innesto è costituita da poliestere intrecciato e uno stent in nitinol. La particolare conformazione della parte prossimale dell'innesto consente la fissazione transrenale mediante otto agganci;
- il GORE® EXCLUDER® Conformable™, che è un'endoprotesi usata per trattare gli AAA infrarenali per via endovascolare. È uno degli più recenti innesti, infatti, è stato approvato dalla FDA nel dicembre 2020 ed è un sistema multicomponente composto da un'endoprotesi tronco-arto ipsilaterale e da un'endoprotesi dell'arto controlaterale. I biomateriali impiegati nella sua realizzazione sono: il politetrafluoroetilene espanso (ePTFE), l'etilene propilene fluorurato (FEP) e il nitinol;
- il Treovance™, che è uno stent graft approvato dalla FDA nel 2015 e che ha la peculiarità di essere un endoinnesto a doppia fissazione (sopra renale e infrarenale). Inoltre, questo dispositivo è composto da uno stent-graft biforcuto principale e da ulteriori due stent-graft, ciascuno dei quali viene posizionato per via endovascolare tramite il proprio sistema di rilascio distinto. I biomateriali impiegati nella sua realizzazione sono il nitinol e il poliestere [26].

La Figura 3.10 illustra due tra i dispositivi commerciali sopra descritti.

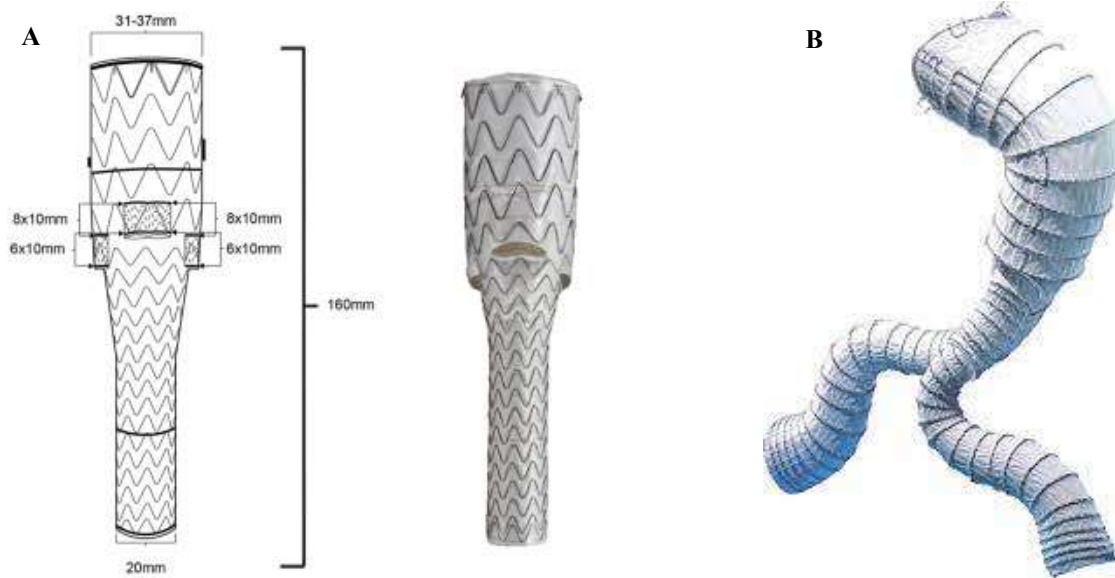


Figura 3.10: (A) Stent-graft TAMBE. (B) Innesto Aorfix.

3.3.2 *Materiali polimerici*

L'uso di dispositivi endovascolari polimerici per il trattamento di aneurismi o di malformazioni artero-venose è stato proposto per la prima volta negli anni '70 del 1900. Attualmente, i dispositivi embolici polimerici che sono approvati dalla FDA sono costituiti da impianti polimerici liquidi che utilizzano cianoacrilati, come n-butilcianoacrilato (n-BCA) e l'alcool etilene vinilico (EVOH). Generalmente, questi componenti liquidi vengono iniettati attraverso un microcatetere e solidificano a contatto con gli ioni presenti nel sangue. Le complicazioni riscontrate utilizzando cianoacrilati includono reazioni infiammatorie acute e croniche, che possono verificarsi all'interno delle pareti dei vasi o nei tessuti circostanti [27].

I sistemi embolici liquidi più utilizzati e approvati dalla FDA sono: l'Onyx™ e il TRUfill™. L'Onyx™ è costituito da un copolimero dell'alcool etilene vinilico sciolto in dimetilsolfossido (DMSO) e viene utilizzato per trattare aneurismi intracranici o deformazioni artero-venose. Questo dispositivo utilizza inoltre della polvere di tantalio come materiale radiopaco e ha un tempo di solidificazione lento adatto a iniezioni lunghe e controllate. I vantaggi di Onyx™ includono: la sua non adesività al microcatetere, la possibilità di controllare la densità e il poter ottenere un riempimento più elevato rispetto ad altri agenti embolici; lo svantaggio principale di questo sistema consiste nel fatto che spesso non può venire impiegato per trattare un aneurisma poiché c'è il rischio di perdite dell'agente trombizzante nell'arteria madre, con il potenziale rischio di ictus [27], [61].

Il TRUfill™ è un agente embolico liquido per il trattamento delle malformazioni artero-venose cerebrali approvato dalla FDA nel 2000. Esso utilizza il n-butil cianoacrilato (n-BCA), il quale agisce come un agente embolico che polimerizza mediante una reazione esotermica e con velocità di iniezione elevate.

Uno dei principali vantaggi degli agenti embolici a base di n-butil cianoacrilato è che il rapporto tra le componenti può essere regolato dal medico per ottenere vari livelli di viscosità, il che consente una maggiore penetrazione distale.

Questo sistema è utile per: la prevenzione dell'espansione della sacca aneurismatica (soprattutto nell'aorta addominale), il trattamento dell'endoleak di tipo II e anche il sanguinamento gastrointestinale [61].

La Figura 3.11 mostra l'angiogramma della carotide interna destra di un paziente prima e dopo l'embolizzazione di una malformazione artero-venosa utilizzando Onyx; nell'angiogramma effettuato subito dopo il trattamento si è osservata un'occlusione totale (Figura 3.11-B), ma dopo quattro mesi è comparsa una ricanalizzazione parziale (Figura 3.11-C).

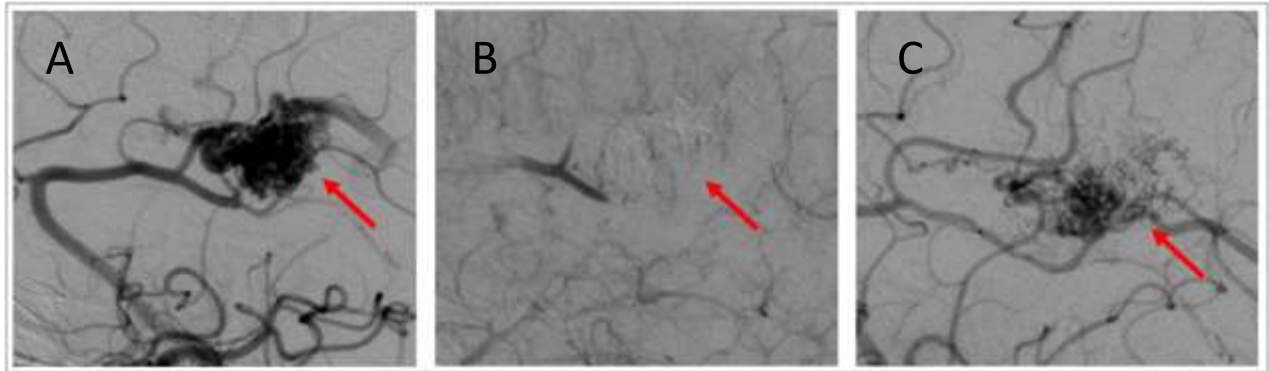


Figura 3.11: Angiografia della carotide interna destra di un paziente maschio di 53 anni con malformazioni artero-venose nel lobo frontale destro (A); angiogramma della carotide interna destra con occlusione completa dopo l'embolizzazione (B) e angiogramma di controllo dell'arteria carotide destra a 4 mesi dal trattamento che mostra una ricanalizzazione parziale con ricostituzione del drenaggio venoso precoce (C).

I biomateriali polimerici vengono anche ampiamente utilizzati per la realizzazione della componente tessutale degli stent graft. Ne sono esempi: il t-Branch e l'E-nside, realizzati in poliestere, e il TAMBE, che invece usa il politetrafluoroetilene [33].

3.3.2.1 Il polietilentereftalato

Dei poliesteri, il più utilizzato nel settore biomedicale è il polietilentereftalato (PET), noto anche con il nome commerciale di Dacron. Il PET è un polimero termoplastico ottenuto dalla policondensazione del glicole etilenico con l'acido tereftalico o dimetiltereftalato, come si può osservare nella Figura 3.12. Esso è stato messo in commercio per la prima volta nel 1930 da DuPont, e fin da subito ha riscosso un grande successo grazie alle sue proprietà uniche, come la resistenza a trazione pari a 170-180 Mpa.

Il Dacron è stato utilizzato per la realizzazione del tessuto di un innesto vascolare per la prima volta nel 1958, da DeBakey, e viene tuttora impiegato nella fabbricazione di tessuti intrecciati, così strutturati per aumentarne la resistenza e al tempo stesso l'elasticità. Inoltre, la dimensione e la distribuzione dei pori possono venire controllati modificando la densità della trama del tessuto.

Un aspetto negativo di questo materiale è il fatto che non è molto durevole; perciò, potrebbe essere necessario un ulteriore intervento chirurgico per sostituire l'impianto e trattare eventuali complicazioni, quali emorragie, falsi aneurismi oppure dilatazioni dell'innesto. Per ovviare a queste complicanze, è necessario modificare chimicamente la struttura dei poliesteri per migliorarne l'interazione con i tessuti e i fluidi corporei [62].

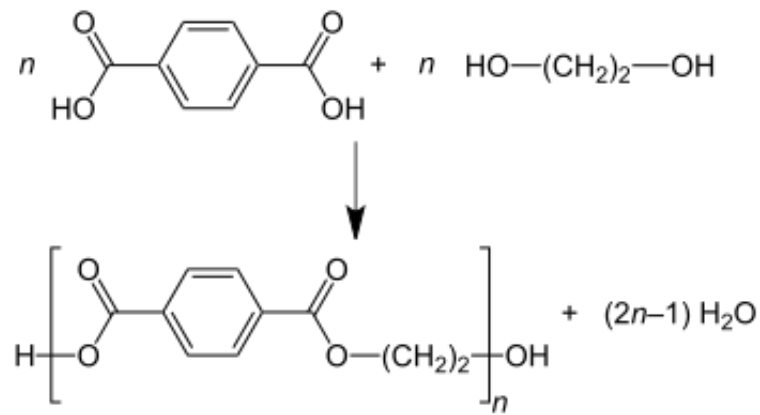


Figura 3.12: Reazione di sintesi del PET per esterificazione.

3.3.2.2 Il politetrafluoroetilene

Il politetrafluoroetilene (PTFE), conosciuto commercialmente come Teflon (Figura 3.13), è un polimero impiegato in numerose applicazioni biomedicali, tra cui: la chirurgia cardiovascolare, il settore ortopedico, la chirurgia facciale, e la neurochirurgia [63].

Gli studi sulla biocompatibilità del Teflon iniziarono alla fine degli anni '50 del 1900 e dimostrarono che esso è un materiale chimicamente e biologicamente inerte; inoltre, esso ha una grande stabilità termica che rende possibile la sterilizzazione ad alte temperature. Un'altra proprietà che lo contraddistingue è il coefficiente di attrito assai basso, che favorisce il suo utilizzo nei giunti. Tuttavia, questo biomateriale non è molto resistente alle radiazioni ionizzanti, che potrebbero anche modificare le caratteristiche del PTFE. [64].

Inoltre, uno studio pubblicato nel 2008 dal BMC Surgery, che ha confrontato l'utilizzo del Dacron e del Teflon nell'effettuazione di un bypass vascolare chirurgico, è giunto alla conclusione che non ci sono differenze sostanziali o particolari vantaggi nell'impiego di un materiale o dell'altro [65].

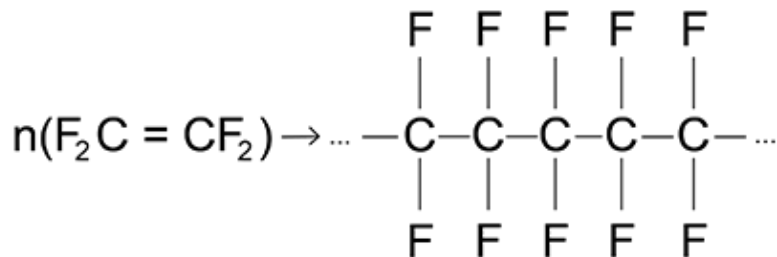


Figura 3.13: Reazione di sintesi del politetrafluoroetilene.

3.3 Dispositivi ibridi

Con dispositivi ibridi si intendono quegli impianti che sono costituiti da due o più materiali accoppiati tra loro al fine di migliorarne le prestazioni. Attualmente, gli unici dispositivi ibridi in commercio coinvolgono l'impiego di coils e contengono sia componenti metalliche che polimeriche. I polimeri maggiormente utilizzati in questi trattamenti includono:

- l'acido poliglicolico (PGA);
- l'acido poli(lattico-co-glicolico) (PLGA);
- gli idrogel.

Questi dispositivi sono considerati bioattivi perché sono progettati per interagire con il corpo umano in modo da suscitare trombogenesi, e allo stesso tempo utilizzano polimeri biodegradabili [27].

3.3.1 Bobine rivestite da idrogel

Le bobine rivestite da idrogel tradizionalmente combinano un filo in platino con dell'idrogel espandibile. Sebbene questo tipo di dispositivo sia stato introdotto per il trattamento di aneurismi intracranici, al giorno d'oggi viene impiegato in molte altre applicazioni, tra cui la gestione di aneurismi viscerali, aneurismi periferici, pseudoaneurismi, endoleaks e fistole artero-venose ad alto flusso [66].

La proprietà principale degli idrogel, ovvero quella di espandersi, è dovuta al fatto che essi sono in grado di assorbire una grande quantità di acqua grazie ai loro gruppi idrofilici (come $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$, $-CONH_2$, $-CONH$ e $-SO_3H$).

Essi sono stati sviluppati come biomateriali per la prima volta nel 1960, da Wichterle e Lim, i quali hanno prodotto un poli-idrogel di 2-idrossietil metacrilato (PHEMA) che è stato utilizzato nelle lenti a contatto. Successivamente, tra il 1970 e il 1990 circa, la ricerca si è molto focalizzata sull'impiego degli idrogel per la somministrazione dei farmaci e il rilascio di composti bioattivi, e, dal 1990 in poi, sono anche stati applicati all'ingegneria tessutale.

La caratteristica principale degli idrogel è la velocità di espansione, che può venire regolata modificando il rapporto tra gruppi idrofobici e idrofilici, la concentrazione dell'iniziatore o del polimero e le condizioni della reazione, come ad esempio la temperatura e il tempo di reazione. La classificazione degli idrogel dipende da molteplici fattori come la loro fonte, la composizione, le loro proprietà, la loro reticolazione, la loro configurazione, la loro carica ionica e la loro risposta chimico-fisica all'ambiente circostante [67]. Le possibili classificazioni degli idrogel sono riassunte nella Figura 3.14.

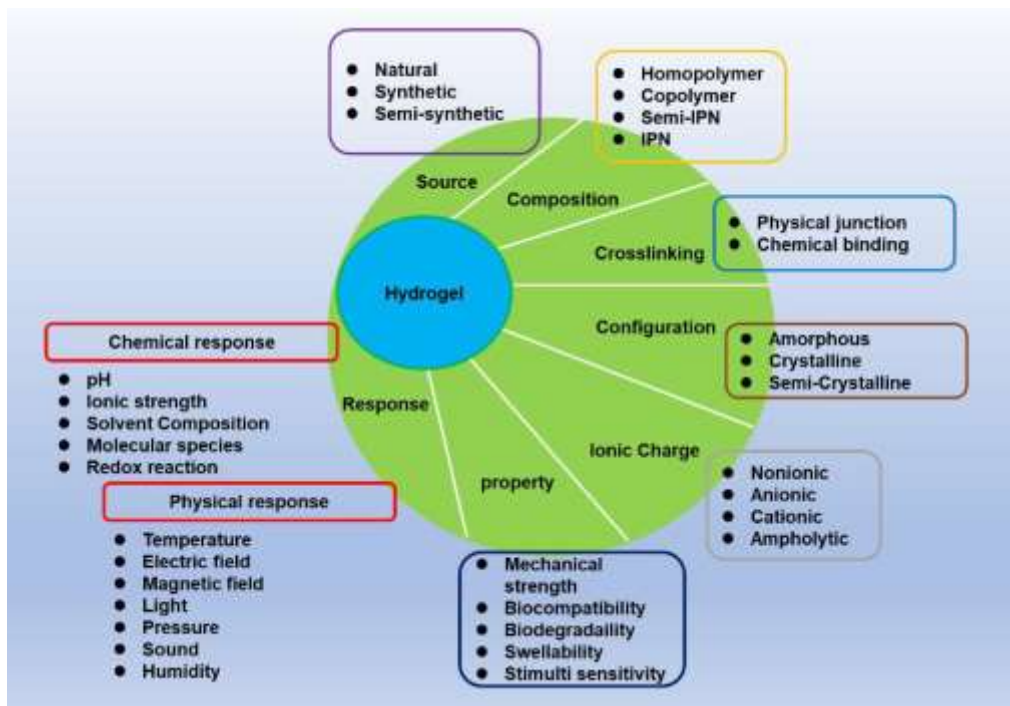


Figura 3.14: Possibili classificazioni degli idrogel.

Le bobine rivestite di idrogel mirano ad aumentare il tasso di occlusione della sacca aneurismatica grazie proprio alle proprietà degli idrogel che fanno sì che, a contatto con il sangue, essi si espandano [27]. Affinché questo meccanismo vada a buon fine, i coils rivestiti devono subire un processo di preparazione; in seguito è riportato quello che caratterizza il dispositivo AZUR, che è bobina staccabile approvata dalla FDA nel 2009, costituita da un filo di platino ricoperto da idrogel e il cui rilascio viene regolato da un sistema di controllo a batteria (Figura 3.15). Innanzitutto, la bobina deve venire immersa in una soluzione salina calda per un tempo che varia da 1 a 5 minuti (più la soluzione è calda più il processo è veloce). Questo rende il coil più morbido e favorisce lo step successivo, ovvero il suo inserimento nel microcatetere o nel catetere angiografico, il quale deve avvenire in modo lineare senza attorcigliare o piegare il filo. Una volta fatto ciò, è possibile spingere la bobina lungo il catetere fino a ottenere la posizione desiderata, e, soltanto una volta che il dispositivo ha raggiunto la posizione e la configurazione corretta, la bobina può venire completamente estratta. Il tempo massimo consigliato per il posizionamento di queste bobine è di cinque minuti e, nel caso in cui si riscontrino difficoltà e non si riesca a raggiungere il target desiderato, è opportuno ritirare il sistema bobina-catetere per evitare l'embolizzazione in zone non adeguate [66].



Figura 3.15: Bobina in platino rivestita da idrogel.

Molti studi hanno comparato gli esiti di trattamenti con bobine bioattive rivestite in idrogel e con coils in solo platino; due di questi sono riportati in seguito.

Nel 2017 il “Journal of NeuroInterventional Surgery” ha pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo multicentrico, condotto nel Nord America, e che ha analizzato l’esito clinico di pazienti consecutivi con aneurismi rotti che sono stati trattati bobine rivestite in idrogel, nello specifico con i coils “HydroSoft”, “HydroFill” e “HydroFrame” [68]. Subito dopo l’intervento, questo studio ha riscontrato un’occlusione totale dell’aneurisma nel 57,5% dei casi, un collo aneurismatico residuo nel 32,5% e un aneurisma residuo nel 10%; dopo circa 7 mesi invece i tassi rilevati sono stati del 77,8%, 20,3% e 1,9% rispettivamente.

Cosa si intende per occlusione totale dell’aneurisma, collo aneurismatico residuo e aneurisma residuo è illustrato nella Figura 3.16. I risultati di questo studio dimostrarono che bobine di nuova generazione rivestite in idrogel possono venire impiegate nel trattamento di aneurismi rotti in modo sicuro ed efficace, con tassi di occlusione immediati e a medio termine elevati e bassa morbilità [68].

Un altro studio [69], pubblicato nel 2006 dall’”American Journal Of Neuroradiology” analizzò 277 pazienti ricoverati tra il 2002 e il 2005 a causa di aneurismi cerebrali, con l’obiettivo di determinare se il trattamento con bobine “HydroCoil” fosse sicuro.

I tassi immediati di occlusione totale, collo aneurismatico residuo e aneurisma residuo riscontrati sono stati del 34%, 35% e 32% rispettivamente; mentre dopo un follow-up di circa 10 mesi è emerso che l’87% degli aneurismi considerati era stabile o aveva migliorato il suo tasso di occlusione, mentre il 13% era peggiorato. Questo studio ha considerato il profilo di sicurezza complessivo delle “HydroCoils” accettabile, anche se ha osservato che, quando è stato condotto, non erano noti gli effetti a lungo termine di questo dispositivo [69].

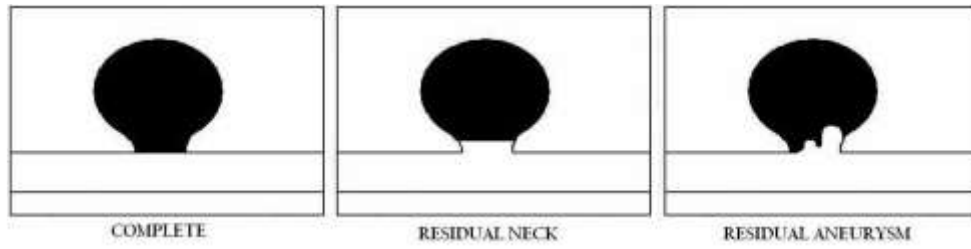


Figura 3.16: Classi di occlusione degli aneurismi.

Capitolo 4

Biomateriali e strumenti tecnologici innovativi

In questo capitolo verranno introdotti e analizzati alcuni biomateriali che attualmente sono in sperimentazione e che stanno mostrando risultati promettenti per il trattamento degli aneurismi. Successivamente, verranno presentate alcune tecnologie innovative, ovvero la stampa 3D e le simulazioni fluidodinamiche computazionali, le quali sono molto utili perchè facilitano la preparazione all'intervento chirurgico e la scelta della terapia.

4.1 Biomateriali futuri

Per il trattamento degli aneurismi, la ricerca sta facendo molti progressi focalizzandosi sullo sviluppo di biomateriali sempre più performanti, che includono materiali polimerici iniettabili per l'embolizzazione e materiali per il trapianto e per il trasporto cellulare, che verranno illustrati nel seguito [61].

4.1.1 Agenti embolici termoresponsivi

Per l'embolizzazione endovascolare mediante agenti embolici termoresistivi è stato testato ad esempio un composto copolimerico iniettabile a base di N-isopropilammide (NIPAAm), ottenuto dalla combinazione di poli(NIPAAm-co-HEMA-acrilato) funzionalizzato con olefine e pentaeritritolo tetrakis (3-mercaptopropionato). Questo materiale termosensibile, a pH 7,4 forma un idrogel elastomerico, la cui citotossicità è stata testata mediante sperimentazioni sia dirette che indirette sui fibroblasti e che si è dimostrato non adeguato all'adesione e alla proliferazione cellulare. Per ovviare a questo problema, il biomateriale è stato migliorato coniugando i gruppi tiolici (-SH) allo scheletro polimerico invece che miscelarli [61].

Inoltre, sono stati investigati gli idrogel derivati dalla proteina della seta simile all'elastina (Silk-Elastin-Like-Protein, SELP), impiegati anche nella produzione di nanofibre, film sottili e nanoparticelle. La solubilità dei SELP dipende dalla temperatura in quanto, nel momento in cui essa varia dai 25 ai 37 gradi centigradi, si forma un coacervo (aggregazione sferica di molecole con cariche opposte che formano un'inclusione colloidale, tenute insieme da forze elettrostatiche) e di conseguenza, con la temperatura, variano anche le proprietà fisiche (ad esempio, il peso molecolare e la reticolazione) del materiale.

Una possibile modifica che può venire effettuata su questo idrogel è l'aggiunta di sequenze reattive alle metallo-proteinasi (MMPs), le quali consentono una maggiore degradazione

dell'idrogel in risposta alla concentrazione di MMPs; inoltre, è stato dimostrato [70] che la precisa posizione di queste sequenze ha un impatto sulle proprietà di gelificazione e di degradazione dell'idrogel.

Attualmente, i SELP come biomateriali stanno venendo testati per il trattamento di aneurismi cranici ed esperimenti effettuati soprattutto su conigli, con un follow-up di 30 giorni, hanno mostrato tassi di occlusione dell'aneurisma totali e risultati molto promettenti; tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche e sperimentazioni su animali di dimensioni maggiori per dimostrare l'efficacia di questo strumento [70].

4.1.2 Agenti embolici assottigianti

Gli agenti embolici assottigianti (shear-thinning biomaterial, STB) sono degli idrogel nanocompositi costituiti da gelatina e nanoparticelle di silicato. Essi hanno già mostrato risultati interessanti nella promozione dell'omeostasi superficiale e nella completa embolizzazione di grandi vasi sanguigni per trattare un'emorragia e, attualmente, sta venendo testata la loro utilità nell'occlusione degli aneurismi.

I potenziali vantaggi di questo materiale includono: la non adesività, il rapporto costo di produzione - efficacia e l'assenza di dimetilsolfossido (DMSO), che è associato ad angiotossicità ed è presente in altri agenti embolici liquidi (ad esempio, l'Onyx) [71]; d'altro canto, il principale svantaggio è che questi biomateriali possono mancare di stabilità meccanica e robustezza se sottoposti alle condizioni fisiologiche del flusso sanguigno.

La caratteristica che contraddistingue gli agenti embolici assottigianti è che, se sottoposti a sforzi di taglio, subiscono un riarrangiamento molecolare spontaneo (hanno un ruolo centrale i legami non covalenti). Questo fatto favorisce la loro iniezione attraverso cateteri in quanto, quando sottoposti a sforzi di taglio (quindi quando attraversano il catetere), la loro viscosità diminuisce e diventano più fluidi, per poi recuperare la loro conformazione viscosa quando termina la sollecitazione nel sito di iniezione. Contestualmente, questi idrogel agiscono da agenti embolici grazie alle proprietà dei nanosilicati, i quali innescano il processo di coagulazione naturale [72].

Test in vitro eseguiti sugli STB hanno dimostrato che la loro iniezione mediante catetere è un metodo minimamente invasivo in grado di occludere aneurismi e pseudoaneurismi saccolari e che essi, dopo l'iniezione, restano in posizione e resistono al flusso sanguigno; tuttavia, l'effettivo utilizzo di questo biomateriale per il trattamento degli aneurismi umani dipenderà dagli esiti di esperimenti in vivo su modelli animali [71].

4.1.3 Agenti embolici sensibili al pH

Questi biomateriali sono idrogel che spesso vengono utilizzati in combinazione con agenti terapeutici aggiuntivi e che, controllando il pH, possono venire iniettati attraverso un catetere a una viscosità minore, per poi gelificare quando giungono al pH della lesione target [61].

Un esempio di biomateriale sensibile al pH è un chitosano acrilato (aCHN) biocompatibile e biorisorbibile, spesso impiegato con il fattore di crescita endoteliale vascolare (rhVEGF) e testato a iniezione singola in un modello di aneurisma del ratto [73]. Questa combinazione di aCHN e rhVEGF ha dimostrato risultati promettenti dal momento che il materiale è biorisorbibile e non ha rivelato alcuna tossicità per i tessuti circostanti; inoltre, si è dimostrato capace di indurre la crescita di nuovo tessuto [73].

Un altro agente embolico sensibile al pH è stato ottenuto dal team di ricerca del dottor D. S. Lee che ha sintetizzato un nuovo idrogel embolico radiopaco e iniettabile (PCLA-PUSSM) da poli(ϵ -caprolattone-co-lattide) (PCLA), poli (glicole etilenico) (PEG) e poli (solfuro di uretano sulfametazina) (PUSSM). Questo materiale, in esperimenti in vitro, ha dimostrato bassa citotossicità e caratteristiche adatte all'iniezione mediante microcatetere, e, in esperimenti condotti sia in vitro che in vivo, ha esibito una buona gelificazione sul sito bersaglio e una valida transizione sol-gel [61].

4.1.4 Idrogel embolici autorigeneranti

Gli idrogel autorigeneranti mostrano la capacità di autoripararsi in condizioni fisiologiche. La rigenerazione viene innescata dal danno all'idrogel ed è vantaggiosa per i materiali usati per l'embolizzazione perché viene favorito il mantenimento della struttura e la resistenza alle sollecitazioni meccaniche durante l'iniezione, grazie alla capacità di questo biomateriale di adattarsi alla forma del catetere e resistere ai movimenti bruschi che subisce durante il trasporto [61], [74].

Un biomateriale autoriparante è stato sintetizzato da glicol-chitosano (GC), PEG terminato con dibenzaldeide (DF-PEG), e carbazocromo [61].

Il carbazocromo è stato studiato come agente emostatico per la sua capacità di interagire con i recettori sulla superficie delle piastrine, provocando la loro aggregazione e adesione per formare il tappo piastrinico e interrompere il flusso sanguigno.

I gruppi benzaldeide sono stati scelti per modificare le estremità della catena del PEG perché reagiscono rapidamente con i gruppi amminici sullo scheletro del chitosano e sul carbazocromo, formando le basi di Schiff.

Variando la concentrazione di DF-PEG nell'idrogel, si modifica anche il tempo di decomposizione dell'idrogel, il che permette di ottenere un rilascio controllato di carbazocromo e un'embolizzazione rapida e mirata. Inoltre, la gelificazione precisa e controllata consente di ottenere la forma desiderata e la migrazione distale completa, rendendo questo biomateriale un candidato promettente per la terapia di embolizzazione [74].

Il processo di sintesi dell'idrogel chitosano-PEG contenente carbazocromo (PCC, carbazochrome-containing chitosan-PEG) è descritto nella Figura 4.1.

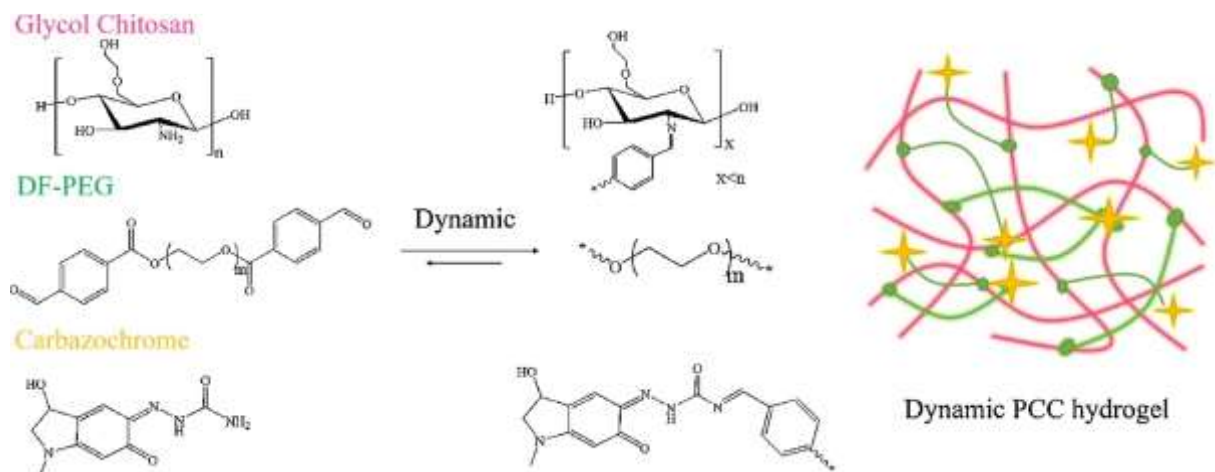


Figura 4.1: Sintesi di idrogel a base di chitosano e PEG contenente carbazocromo.

La Figura 4.2 illustra i principali sistemi polimerici di embolizzazione iniettabili.

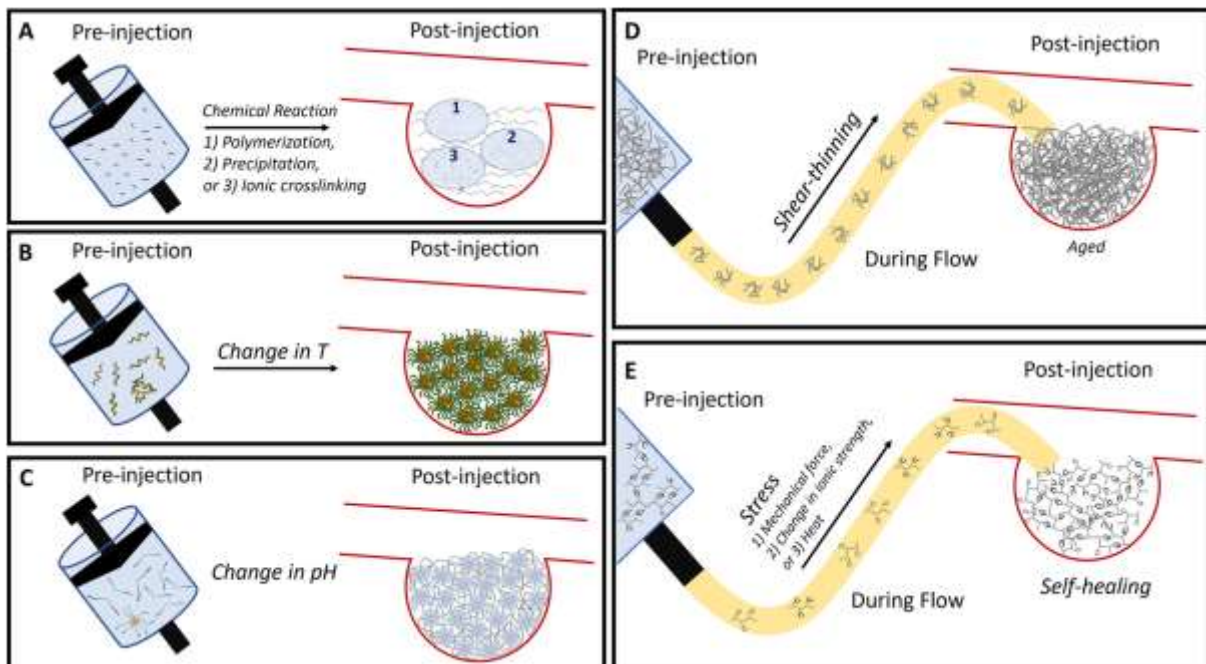


Figura 4.2: Sistemi di embolizzazione iniettabili polimerici: (A) liquido embolico; (B) idrogel iniettabile termo-sensibile; (C) idrogel iniettabile sensibile al pH; (D) idrogel iniettabile assottigliante al taglio; (E) idrogel iniettabile autorigenerante.

4.2 Strumenti tecnologici innovativi

4.2.1 Stampa 3D di modelli vascolari

Soprattutto nel trattamento di aneurismi dell'aorta addominale e toracica complessi, talvolta, nonostante gli esami di imaging sempre più accurati, i medici riscontrano alcune difficoltà nel portare a termine l'operazione senza complicazioni. Per ovviare a questo inconveniente, recentemente sono state sviluppate tecniche di stampa 3D che consentono la simulazione delle operazioni e la realizzazione di piani chirurgici [75].

Le tecniche di stampa 3D vengono applicate sulla base delle immagini ottenute da imaging tomografico e permettono la creazione di modelli - generalmente in polimero (silicone, poliuretano e lattice) - del tratto vascolare di interesse.

La stereolitografia è una tecnica moderna utilizzata per produrre modelli 3D realistici e offre talvolta un'alternativa vantaggiosa ai modelli animali nell'imitare situazioni cliniche. Essa permette di progettare forme luminali complesse a partire da dati geometrici accurati, utilizzando la tecnologia assistita da computer per costruire un modello fisico a partire da un fotopolimero liquido che si solidifica sotto il laser [76], [77].

La Figura 4.3 mostra il processo che porta alla creazione di un modello per testare la funzionalità di uno stent vascolare.

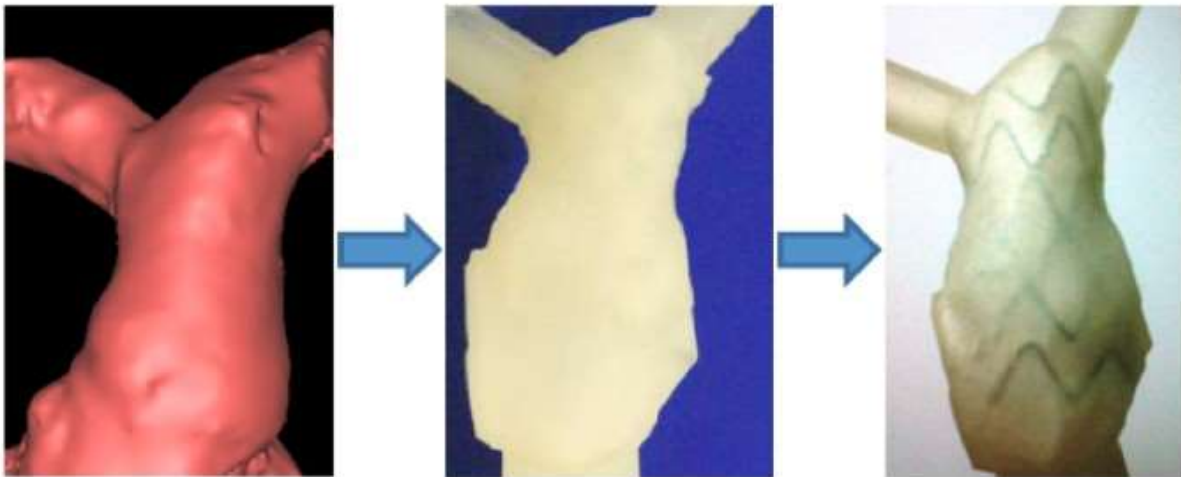


Figura 4.3: Modello per il test di uno stent vascolare (tratto di efflusso del ventricolo destro). La figura a sinistra mostra il volume di interesse derivato dai dati di risonanza magnetica, quella centrale raffigura la replica fisica ottenuta mediante stampa 3D e nel riquadro a destra è rappresentato l'inserimento di uno stent-graft per valutare l'idoneità del dispositivo rispetto all'anatomia del paziente.

4.2.2 Simulazioni fluidodinamiche computazionali

La fluidodinamica computazionale (Computational Fluid Dynamics, CFD) è uno strumento utile per ricostruire l'emodinamica dell'aneurisma sfruttando dati provenienti da esami di

imaging, come ad esempio l'angiografia con tomografia computerizzata (Computed Tomography Angiography, CTA) oppure risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI) [78].

La CFD consiste nella discretizzazione delle equazioni di Navier-Stokes su una mesh spaziale per trovare una soluzione rilevante e, assumendo che le condizioni al contorno e la reologia del fluido siano note, i metodi CFD sono in grado di fornire dati accurati per prevedere l'evoluzione dell'aneurisma e il suo rischio di rottura. Il processo per effettuare simulazioni CFD è illustrato nella Figura 4.4.

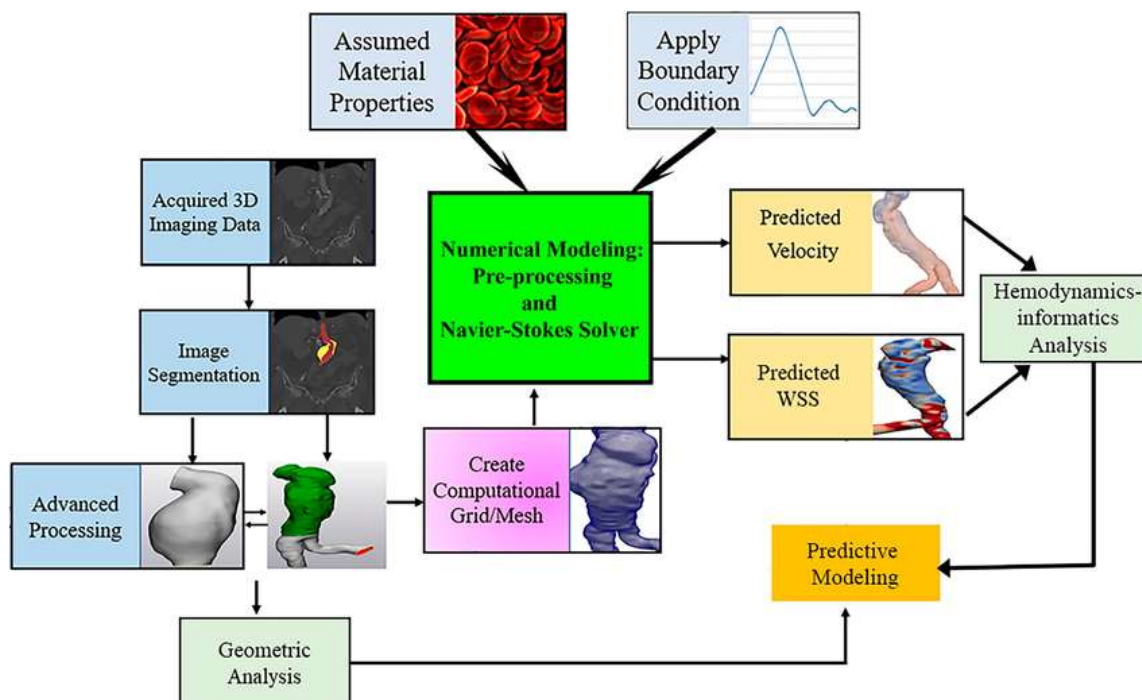


Figura 4.4: Procedimento per l'acquisizione di parametri emodinamici e morfologici e l'esecuzione di valutazioni basate sull'apprendimento automatico della crescita dell'AAA.

Per effettuare queste analisi tendenzialmente si utilizzano software di modellazione CAD o 3D solidWorks, che permettono di creare un modello 3D dell'aneurisma; successivamente, si impiegano dei programmi di fluidodinamica computazionale, come Version 21, Fluent, Ansys Inc, per simulare il flusso ematico risolvendo le equazioni di Navier-Stokes.

Lo shear stress alle pareti dell'aneurisma e la velocità del flusso ematico sono due parametri rilevanti nella previsione dello stato di crescita e rottura degli aneurismi e possono evidenziare zone di stasi in esso, come mostrato nella Figura 4.5.

Generalmente, i risultati ottenuti dalle simulazioni numeriche, soprattutto se inerenti alla meccanica delle pareti degli aneurismi, vengono semplificati e trasformati in campi scalari di sollecitazione di von Mises (il criterio di Von Mises afferma che lo snervamento del materiale

si verifica quando l'energia elastica di deformazione immagazzinata raggiunge un valore critico, che può essere determinato con la prova di trazione ed è pari all'energia di deformazione relativa alla tensione monoassiale di snervamento) e/o di sollecitazione principale massima, così da facilitare la valutazione dello stato di sollecitazione [79]–[82].

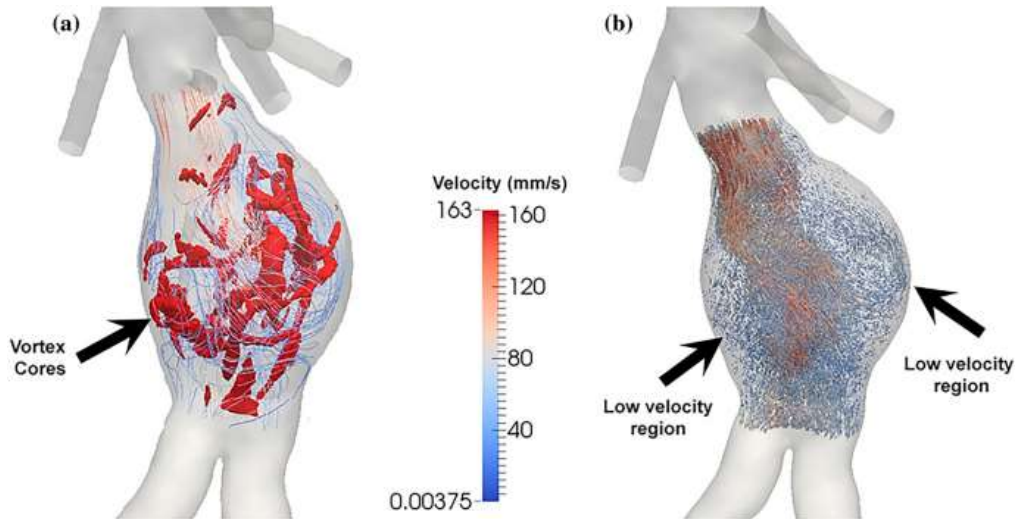


Figura 4.5: Rappresentazione della velocità di un flusso all'interno dell'AAA: (a) l'immagine illustra una semplificazione del flusso all'interno dell'aneurisma per evidenziare la posizione dei nuclei dei vortici; (b) la figura rappresenta il percorso principale del flusso sanguigno per far risaltare le regioni di ricircolo e le zone di stagnazione. Le frecce blu in (b) si riferiscono alla stasi all'interno dell'aneurisma, mentre la freccia in (a) mostra la regione dei nuclei dei vortici.

CONCLUSIONI

In questa tesi è stata descritta la malattia aneurismatica e i biomateriali impiegati per il suo trattamento. Nello specifico, è stato analizzato il sistema cardiocircolatorio, descrivendo la struttura di vene, arterie e capillari, e, successivamente, la malattia aneurismatica, illustrandone la patogenesi, i sintomi e i fattori di rischio.

Dalla ricerca effettuata è emerso che gli aneurismi sono una patologia assai pericolosa e difficile da trattare, sia a causa delle complicanze che possono emergere, sia a causa della difficile diagnosi dovuta al carattere spesso asintomatico.

Per quanto concerne gli approcci impiegati nel trattamento degli aneurismi, sono state descritte le due metodologie principalmente utilizzate, ovvero la chirurgia a cielo aperto e la tecnica endovascolare.

Quest'ultima ha dimostrato una grande rilevanza clinica, in quanto permette di effettuare operazioni minimamente invasive e che offrono un tasso di occlusione dell'aneurisma generalmente elevato. Inoltre, la ricerca si sta molto interessando ai dispositivi endovascolari e sta proponendo procedure sempre più specifiche per il paziente in cura, che offrono risultati migliori.

Nella realizzazione di impianti vascolari vengono impiegati materiali sia metallici, che polimerici e ceramici. Tra questi si sono distinti per la loro grande utilità gli idrogel e il nitinol. I primi vengono principalmente usati nei coils e la caratteristica che più li contraddistingue è la loro capacità di espandersi a contatto con il sangue sino a riempire quasi completamente la sacca aneurismatica. Il nitinol, che è una lega di nichel e titanio, offre due proprietà peculiari: la superelasticità e la memoria di forma. Entrambe favoriscono l'inserimento del dispositivo metallico nel sistema vascolare in quanto la superelasticità permette la sopportazione dei carichi emodinamici ciclici, mentre l'effetto memoria di forma consente l'autoespansione del dispositivo.

Infine, in questa tesi si sono investigate alcune prospettive future, analizzando alcuni biomateriali attualmente utilizzati solo sperimentalmente, in particolare gli idrogel sfruttati come agenti embolici termoresponsivi, assottiglianti, sensibili al pH e autorigeneranti. Inoltre, sono state investigate alcune tecnologie innovative, tra cui la stampa 3D, che consente di ottenere endoprotesi costruite sulla base dell'anatomia dello specifico paziente, e la fluidodinamica computazionale, che è uno strumento che consente di ricostruire l'emodinamica dell'aneurisma sfruttando dati provenienti da esami di imaging.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Anastasi e et altri, *Anatomia Umana*, Quinta edizione. edi.ermes, 2020.
- [2] M. K. Pugsley e R. Tabrizchi, «The vascular system An overview of structure and function», *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2000.
- [3] M. Rahman e A. B. Siddik, «Anatomy, Arterioles», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consultato: 14 luglio 2023. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555921/>
- [4] A. Habib, N. Lachman, K. N. Christensen, e S. J. Asirvatham, «The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist», *Europace*, vol. 11, fasc. Supplement 5, pp. v15–v21, nov. 2009, doi: 10.1093/europace/eup270.
- [5] M. Loukas, S. Bilinsky, E. Bilinsky, A. El-Sedfy, e R. H. Anderson, «Cardiac veins: A review of the literature», *Clin. Anat.*, vol. 22, fasc. 1, pp. 129–145, gen. 2009, doi: 10.1002/ca.20745.
- [6] R. Uberoi, D. Tsetis, V. Shrivastava, R. Morgan, e A.-M. Belli, «Standard of Practice for the Interventional Management of Isolated Iliac Artery Aneurysms», *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 34, fasc. 1, pp. 3–13, feb. 2011, doi: 10.1007/s00270-010-0055-0.
- [7] B. Owen, N. Bojdo, A. Jivkov, B. Keavney, e A. Revell, «Structural modelling of the cardiovascular system», *Biomech Model Mechanobiol*, vol. 17, fasc. 5, pp. 1217–1242, ott. 2018, doi: 10.1007/s10237-018-1024-9.
- [8] N. Sakalihasan, J. Michel, A. Katsargyris, H. Kuivaniemi, J. Defraigne, A. Nchimi, J. Powell, K. Yoshimura e R. Hultgren, «Abdominal aortic aneurysms», *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, fasc. 1, p. 34, ott. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0030-7.
- [9] A. Calero e K. A. Illig, «Overview of aortic aneurysm management in the endovascular era», *Seminars in Vascular Surgery*, vol. 29, fasc. 1–2, pp. 3–17, mar. 2016, doi: 10.1053/j.semvascsurg.2016.07.003.
- [10] P. Danyi, J. A. Elefteriades, e I. S. Jovin, «Medical Therapy of Thoracic Aortic Aneurysms», vol. 22, fasc. 7, 2012.
- [11] M. T. Lawton e G. E. Vates, «Subarachnoid Hemorrhage», *N Engl J Med*, vol. 377, fasc. 3, pp. 257–266, lug. 2017, doi: 10.1056/NEJMcp1605827.
- [12] G. Toth e R. Cerejo, «Intracranial aneurysms: Review of current science and management», *Vasc Med*, vol. 23, fasc. 3, pp. 276–288, giu. 2018, doi: 10.1177/1358863X18754693.

- [13] H. Lu, W. Du, L. Ru, M.H. Hamblin, R.C. Becker, Y.E. Chen e Y. Fan, «Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms», *JAHA*, vol. 10, fasc. 24, p. e023601, dic. 2021, doi: 10.1161/JAHA.121.023601.
- [14] F. M. Davis, D. L. Rateri, e A. Daugherty, «Mechanisms of aortic aneurysm formation: translating preclinical studies into clinical therapies», *Heart*, vol. 100, fasc. 19, pp. 1498–1505, ott. 2014, doi: 10.1136/heartjnl-2014-305648.
- [15] R. A. Quintana e W. R. Taylor, «Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation», *Circ Res*, vol. 124, fasc. 4, pp. 607–618, feb. 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313187.
- [16] P. Texakalidis, A. Sweid, N. Mouchtouris, E.C. Peterson, C. Sioka, L. Rangel-Castilla, J. Reavey-Cantwell e P. Jabbour, «Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms», *World Neurosurgery*, vol. 130, pp. 277–284, ott. 2019, doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.093.
- [17] T. Yang, X. Yuan, W. Gao, M.-J. Lu, M.-J. Hu, e H.-S. Sun, «Causal effect of hypertension and blood pressure on aortic diseases: evidence from Mendelian randomization», *Hypertens Res*, lug. 2023, doi: 10.1038/s41440-023-01351-6.
- [18] M. J. Salameh, J. H. Black, e E. V. Ratchford, «Thoracic aortic aneurysm», *Vasc Med*, vol. 23, fasc. 6, pp. 573–578, dic. 2018, doi: 10.1177/1358863X18807760.
- [19] H. Takagi e T. Umemoto, «Diabetes and Abdominal Aortic Aneurysm Growth», *Angiology*, vol. 67, fasc. 6, pp. 513–525, lug. 2016, doi: 10.1177/0003319715602414.
- [20] N. Ajiboye, N. Chalouhi, R. M. Starke, M. Zanaty, e R. Bell, «Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management», *The Scientific World Journal*, vol. 2015, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1155/2015/954954.
- [21] M. Zanaty, N. Chalouhi, S. I. Tjournakariss, L. Fernando Gonzalez, R. H. Rosenwasser, e P. M. Jabbour, «Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature», *Neurological Research*, vol. 36, fasc. 4, pp. 308–313, apr. 2014, doi: 10.1179/1743132814Y.0000000327.
- [22] E. M. Senser, S. Misra, e S. Henkin, «Thoracic Aortic Aneurysm», *Cardiology Clinics*, vol. 39, fasc. 4, pp. 505–515, nov. 2021, doi: 10.1016/j.ccl.2021.06.003.
- [23] O. O. Osinbowale e H. A. Bazan, «Descending Thoracic Aortic Aneurysm: Case Presentation and Review», *Postgraduate Medicine*, vol. 126, fasc. 7, pp. 68–75, nov. 2014, doi: 10.3810/pgm.2014.11.2834.
- [24] O.-K. Kwon, «Headache and Aneurysm», *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 29, fasc. 2, pp. 255–260, mag. 2019, doi: 10.1016/j.nic.2019.01.004.

- [25] L. Meuli, A. Zimmermann, A.-L. Menges, S. Stefanikova, B. Reutersberg, e V. Makaloski, «Prognostic model for survival of patients with abdominal aortic aneurysms treated with endovascular aneurysm repair», *Sci Rep*, vol. 12, fasc. 1, p. 19540, nov. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-24060-5.
- [26] C. Pitros, P. Mansi, e S. Kakkos, «Endografts for the treatment of abdominal aortic aneurysms with a hostile neck anatomy: A systematic review», *Front. Surg.*, vol. 9, p. 872705, ago. 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.872705.
- [27] J. N. Rodriguez, W. Hwang, J. Horn, T. L. Landsman, A. Boyle, M. A. Wierzbicki, S. M. Hasan, D. Follmer, J. Bryant, W. Small e D. J. Maitland, «Design and biocompatibility of endovascular aneurysm filling devices: ENDOVASCULAR ANEURYSM FILLING DEVICES», *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 103, fasc. 4, pp. 1577–1594, apr. 2015, doi: 10.1002/jbm.a.35271.
- [28] J. Dalfino, A. K. Nair, D. Drazin, E. Gifford, N. Moores, e A. S. Boulos, «Strategies and Outcomes for Coiling Very Small Aneurysms», *World Neurosurgery*, vol. 81, fasc. 5–6, pp. 765–772, mag. 2014, doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.090.
- [29] T. Metayer, V. Guillard, M. Piotin, E. Emery, A. Borha, E. Robichon, A. R. Briant, S. Derrey, D. Vivien e T. Gaberel, «Microsurgery and Endovascular Therapy for Distal Anterior Cerebral Artery Aneurysm: A Multicenter Retrospective Cohort Study», *World Neurosurgery*, p. S187887502300952X, lug. 2023, doi: 10.1016/j.wneu.2023.07.022.
- [30] T. K. M. Wang e M. Y. Desai, «Thoracic aortic aneurysm: Optimal surveillance and treatment», *CCJM*, vol. 87, fasc. 9, pp. 557–568, set. 2020, doi: 10.3949/ccjm.87a.19140-1.
- [31] S. Yokoya, A. Hino, Y. Goto, e H. Oka, «Pros and Cons of Tentative Clipping in Intracranial Aneurysm Surgery: Review of 867 Direct Clippings in Single Institution», *World Neurosurgery*, vol. 118, pp. e185–e187, ott. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.151.
- [32] L. Thines, «Aneurismi arteriosi intracranici», *EMC - Neurologia*, vol. 16, fasc. 1, pp. 1–20, feb. 2016, doi: 10.1016/S1634-7072(15)76145-3.
- [33] A. Grandi, A. Melloni, M. D'Oria, S. Lepidi, S. Bonardelli, T. Kölbl e L. Bertoglio, «Emergent endovascular treatment options for thoracoabdominal aortic aneurysm», *Seminars in Vascular Surgery*, vol. 36, fasc. 2, pp. 174–188, giu. 2023, doi: 10.1053/j.semvascsurg.2023.04.004.
- [34] A. C. Lobato e L. Camacho-Lobato, «A New Technique to Enhance Endovascular Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Therapy—The Sandwich Procedure», *Seminars in*

- Vascular Surgery*, vol. 25, fasc. 3, pp. 153–160, set. 2012, doi: 10.1053/j.semvascsurg.2012.07.005.
- [35] B. J. Manning, K. Ivancev, e P. L. Harris, «In situ fenestration in the aortic arch», *Journal of Vascular Surgery*, vol. 52, fasc. 2, pp. 491–494, ago. 2010, doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.088.
- [36] C. Iosif e A. Biondi, «Braided stents and their impact in intracranial aneurysm treatment for distal locations: from flow diverters to low profile stents», *Expert Review of Medical Devices*, vol. 16, fasc. 3, pp. 237–251, mar. 2019, doi: 10.1080/17434440.2019.1575725.
- [37] H. Henkes e W. Weber, «The Past, Present and Future of Endovascular Aneurysm Treatment», *Clin Neuroradiol*, vol. 25, fasc. S2, pp. 317–324, ott. 2015, doi: 10.1007/s00062-015-0403-1.
- [38] C. J. Maurer, A. Berlis, V. Maus, L. Behrens, W. Weber, e S. Fischer, «Treatment of broad-based intracranial aneurysms with the LVIS EVO stent: a retrospective observational study at two centers with short- and medium-term follow-up», *Sci Rep*, vol. 13, fasc. 1, p. 7232, mag. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-34270-0.
- [39] H. Tang, C. Shang, G. Zhang, Q. Zuo, X. Zhang, F. Xu, Y. Xu, R. Zhao, Q. Huang, Q. Li e J. Liu, «Braided stents assisted coiling for endovascular management of posterior cerebral artery aneurysms: a preliminary mid-term experience», *Neuroradiology*, vol. 64, fasc. 9, pp. 1847–1856, set. 2022, doi: 10.1007/s00234-022-02956-3.
- [40] «Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management», National Institute for Health Care, 2020.
- [41] J. Golzarian, E. B. Maes, e S. Sun, «Endoleak: Treatment Options», *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, vol. 8, fasc. 1, pp. 41–49, mar. 2005, doi: 10.1053/j.tvir.2005.06.001.
- [42] M. Solou, I. Ydreos, E. K. Papadopoulos, A. K. Demetriades, e E. J. Boviatsis, «Management of neurological complications related to aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A comparison of the bedside therapeutic algorithms», *The Surgeon*, p. S1479666X23000756, lug. 2023, doi: 10.1016/j.surge.2023.06.006.
- [43] K. Mostafa, F. B. Neves, F. Gärtner, S. Peters, J. Hensler, N. Larsen, T. Klintz, J. Mahnke, O. Jansen e F. Wodarg, «Contour device implantation versus coil embolization for treatment of narrow neck intracranial aneurysms», *Sci Rep*, vol. 13, fasc. 1, p. 4904, mar. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-31877-1.
- [44] B. D. Ratner, A. c. di, *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2004.

- [45] J. Park, *Biomaterials science and engineering*, Springer, 2014.
- [46] S. Paul, A. C. Di, *Biomedical engineering and its applications in healthcare*. Singapore: Springer, 2019.
- [47] B. D. Ratner e G. Zhang, «A History of Biomaterials», in *Biomaterials Science*, Elsevier, 2020, pp. 21–34. doi: 10.1016/B978-0-12-816137-1.00002-7.
- [48] A. M. Khorasani, M. Goldberg, E. H. Doeven, e G. Littlefair, «Titanium in Biomedical Applications—Properties and Fabrication: A Review», *J Biomater Tissue Eng*, vol. 5, fasc. 8, pp. 593–619, ago. 2015, doi: 10.1166/jbt.2015.1361.
- [49] E. T. Jiann Chong, J. W. Ng, e P.-C. Lee, «Classification and Medical Applications of Biomaterials—A Mini Review», *BIO Integration*, 2022, doi: 10.15212/bioi-2022-0009.
- [50] K. E. Dux, «Implantable Materials Update», *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, vol. 36, fasc. 4, pp. 535–542, ott. 2019, doi: 10.1016/j.cpm.2019.06.001.
- [51] I. Gotman, «Characteristics of Metals Used in Implants», *Journal of Endourology*, vol. 11, fasc. 6, pp. 383–389, dic. 1997, doi: 10.1089/end.1997.11.383.
- [52] M. Niinomi, «Metallic biomaterials», *J Artif Organs*, vol. 11, fasc. 3, pp. 105–110, set. 2008, doi: 10.1007/s10047-008-0422-7.
- [53] «Platinum in Biomedical Applications», *AZoM.com*, 16 agosto 2012. <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=6433> (consultato 26 agosto 2023).
- [54] V. S. de Viteri, E. Fuentes, V. S. de Viteri, e E. Fuentes, «Titanium and Titanium Alloys as Biomaterials», in *Tribology - Fundamentals and Advancements*, IntechOpen, 2013. doi: 10.5772/55860.
- [55] T. Liu, S. Zhang, Q. Wang, X. Min, e C. Dong, «Composition formulas of Ti alloys derived by interpreting Ti-6Al-4V», *Sci. China Technol. Sci.*, vol. 64, fasc. 8, pp. 1732–1740, ago. 2021, doi: 10.1007/s11431-020-1812-9.
- [56] G. Mani, D. Porter, K. Grove, S. Collins, A. Ornberg, e R. Shulfer, «Surface finishing of Nitinol for implantable medical devices: A review», *J Biomed Mater Res*, vol. 110, fasc. 12, pp. 2763–2778, dic. 2022, doi: 10.1002/jbm.b.35112.
- [57] S. A. Shabalovskaya, «Physicochemical and biological aspects of Nitinol as a biomaterial», *International Materials Reviews*, vol. 46, fasc. 5, pp. 233–250, mag. 2001, doi: 10.1179/095066001771048745.
- [58] C. D. J. Barras e K. A. Myers, «Nitinol – Its Use in Vascular Surgery and Other Applications», *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 19, fasc. 6, pp. 564–569, giu. 2000, doi: 10.1053/ejvs.2000.1111.

- [59] M. Shayan e Y. Chun, «An overview of thin film nitinol endovascular devices», *Acta Biomaterialia*, vol. 21, pp. 20–34, lug. 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.03.025.
- [60] «Dr. Mauro Venturi Le leghe in nichel-titanio». <http://www.endodonziamauroventuri.it/Le%20leghe%20in%20nichel-titanio.htm> (consultato 28 agosto 2023).
- [61] S. Kim, K. W. Nowicki, B. A. Gross, e W. R. Wagner, «Injectable hydrogels for vascular embolization and cell delivery: The potential for advances in cerebral aneurysm treatment», *Biomaterials*, vol. 277, p. 121109, ott. 2021, doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121109.
- [62] J. E. Puskas e Y. Chen, «Biomedical Application of Commercial Polymers and Novel Polyisobutylene-Based Thermoplastic Elastomers for Soft Tissue Replacement», *Biomacromolecules*, vol. 5, fasc. 4, pp. 1141–1154, lug. 2004, doi: 10.1021/bm034513k.
- [63] S. Laustriat, S. Geiss, F. Becmeur, J. Bientz, L. Marcellin, e P. Sauvage, «Medical History of Teflon», *Eur Urol*, vol. 17, fasc. 4, pp. 301–303, 1990, doi: 10.1159/000464065.
- [64] F. Becmeur, S. Geiss, S. Laustriat, J. Bientz, L. Marcellin, e P. Sauvage, «History of Teflon», *Eur Urol*, vol. 17, fasc. 4, pp. 299–300, 1990, doi: 10.1159/000464064.
- [65] S. Roll, J. Müller-Nordhorn, T. Keil, h. Scholz, D. Eidt, W. Greiner e S. Willich, «Dacron® vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis», *BMC Surg*, vol. 8, fasc. 1, p. 22, dic. 2008, doi: 10.1186/1471-2482-8-22.
- [66] H. Ferral, «Hydrogel-Coated Coils: Product Description and Clinical Applications», *Semin Intervent Radiol*, vol. 32, fasc. 04, pp. 343–348, nov. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1564809.
- [67] T.-C. Ho, C. Chang, H. Chan, T. Chung, C. Shu, K. Chuang, T. Duh, M. Yang e Y. Tyan, «Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine», *Molecules*, vol. 27, fasc. 9, p. 2902, mag. 2022, doi: 10.3390/molecules27092902.
- [68] G. Dabus, L. Hacein-Bey, B. Varjavand, R. D. Tomalty, P. Han, V. Yerokhin, I. Linfante, J. Mocco, T. Oxley, A. Spiotta, M. I. Chaudry, R. D. Turner e A.S. Turk, «Safety, immediate and mid-term results of the newer generation of hydrogel coils in the treatment of ruptured aneurysms: a multicenter study», *J NeuroIntervent Surg*, vol. 9, fasc. 4, pp. 419–424, apr. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012780.
- [69] A. Berenstein, J. K. Song, Y. Niimi, K. Namba, N. S. Heran, J. L. Brisman, M. C. Nahoum, M. Madrid, D. J. Langer e M. J. Kupersmith, «Treatment of cerebral aneurysms

- with hydrogel-coated platinum coils (HydroCoil): early single-center experience», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 27, fasc. 9, pp. 1834–1840, ott. 2006.
- [70] E. Griswold, J. Cappello, e H. Ghandehari, «Silk-elastinlike protein-based hydrogels for drug delivery and embolization», *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 191, p. 114579, dic. 2022, doi: 10.1016/j.addr.2022.114579.
- [71] G. Schroeder, M. Edalati, G. Tom, N. Kuntjoro, M. Gutin, M. Gurian, E. Cuniberto, E. Hirth, A. Martiri, M. T. Sposato, S. Aminzadeh, J. Eichenbaum, P. Alizadeh, A. Baidya, R. Haghniaz, R. Nasiri, N. Kaneko, A. Mansouri, A. Khademhosseini e A. Sheikhi, «Assessing the aneurysm occlusion efficacy of a shear-thinning biomaterial in a 3D-printed model», *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 130, p. 105156, giu. 2022, doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105156.
- [72] A. Baidya, R. Haghniaz, G. Tom, M. Edalati, N. Kaneko, P. Alizadeh, M. Tavafoghi, A. Khademhosseini e A. Sheikhi, «A Cohesive Shear-Thinning Biomaterial for Catheter-Based Minimally Invasive Therapeutics», *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 14, fasc. 38, pp. 42852–42863, set. 2022, doi: 10.1021/acsami.2c08799.
- [73] H. Pan, T. Zimmerman, J. Zakhaleva, J. M. Abrahams, H. Jiang, e W. Chen, «Embolization of a common carotid aneurysm with rhVEGF coupled to a pH-responsive chitosan in a rat model: Laboratory investigation», *JNS*, vol. 112, fasc. 3, pp. 658–665, mar. 2010, doi: 10.3171/2009.1.JNS08411.
- [74] X. Zhou, Y. Li, S. Chen, Y. Fu, S. Wang, G. Li, L. Tao, Y. Wei, X. Wang e J. F. Liang, «Dynamic agent of an injectable and self-healing drug-loaded hydrogel for embolization therapy», *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 172, pp. 601–607, dic. 2018, doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.09.016.
- [75] D. Yuan, H. Luo, H. Yang, B. Huang, J. Zhu, e J. Zhao, «Precise treatment of aortic aneurysm by three-dimensional printing and simulation before endovascular intervention», *Sci Rep*, vol. 7, fasc. 1, p. 795, apr. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00644-4.
- [76] A. Sulaiman, L. Boussel, F. Taconnet, J. M. Serfaty, H. Alsaid, C. Attia, L. Huet e P. Douek, «In vitro non-rigid life-size model of aortic arch aneurysm for endovascular prosthesis assessment», *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 33, fasc. 1, pp. 53–57, gen. 2008, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.10.016.
- [77] G. F. Greil, I. Wolf, A. Kuettner, M. Fenchel, S. Miller, P. Martirosian, F. Schick, M. Oppitz, H.-P. Meinzer e L. Sieverding, «Stereolithographic reproduction of complex

- cardiac morphology based on high spatial resolution imaging», *Clin Res Cardiol*, vol. 96, fasc. 3, pp. 176–185, mar. 2007, doi: 10.1007/s00392-007-0482-3.
- [78] P. Fillingham, J. R. Bhathal, L. M.M. Marsh, M. C. Barbour, M. Kurt, C. N. Ionita, J. M. Davies, A. Aliseda e M. R. Levitt, «Improving the accuracy of computational fluid dynamics simulations of coiled cerebral aneurysms using finite element modeling», *Journal of Biomechanics*, vol. 157, p. 111733, ago. 2023, doi: 10.1016/j.jbiomech.2023.111733.
- [79] A. Bérod, F. Mut, J. Cebal, S. Mendez, C. Chnafa, e F. Nicoud, «Assessing a heterogeneous model for accounting for endovascular devices in hemodynamic simulations of cerebral aneurysms», *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. n/a, fasc. n/a, p. e3762, doi: 10.1002/cnm.3762.
- [80] M. Rezaeitalashmahalleh, Z. Lyu, N. Mu, X. Zhang, T. E. Rasmussen, R. D. McBane II e J. Jiang, «Characterization of small abdominal aortic aneurysms’ growth status using spatial pattern analysis of aneurismal hemodynamics», *Sci Rep*, vol. 13, fasc. 1, p. 13832, ago. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40139-z.
- [81] D. Azar, D. Ohadi, A. Rachev, J. F. Eberth, M. J. Uline, e T. Shazly, «Mechanical and geometrical determinants of wall stress in abdominal aortic aneurysms: A computational study», *PLoS ONE*, vol. 13, fasc. 2, p. e0192032, feb. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192032.
- [82] G. Petrucci, «Criteri di resistenza».