



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

FACOLTA' DI INGEGNERIA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

ATTIVITA' BIBLIOGRAFICA RIGUARDANTE IL:

**CAMBIAMENTO MORFOLOGICO E DINAMICO DELL'AORTA
TORACICA IN INDIVIDUI SANI E MALATI**

Relazione discussa in sede di esame finale
dal candidato **Federica Carrera**

Docente tutore: **Prof. Michele Conti**

A.A. 2018/2019

INDICE

CAPITOLO 1	3
1.1 Anatomia dell'aorta.....	3
1.1.1 Aorta Ascendente	4
1.1.2 Arco Aortico	5
1.1.3 Aorta Discendente	5
1.1.3.1 Aorta Toracica.....	5
1.1.3.2 Aorta Addominale.....	6
1.2 Istologia della parete arteriosa.....	6
1.2.1 Comportamenti dei diversi strati	7
1.2.1.1 Eterogeneità delle proprietà meccaniche regionali.....	8
1.2.1.1.1 Studio: Quantificazione della bioarchitettura regionale nell'aorta	8
1.2.2 Proprietà teoriche della parete arteriosa	9
1.3 Malattie Aortiche.....	10
1.3.1 Dissezione aortica	10
1.3.1 Aneurisma	11
1.4 Procedure endovascolari.....	11
1.4.1 TEVAR.....	12
1.4.1.1 TEVAR: Problematiche	14
1.4.1.2 Considerazioni biomeccaniche sulla riparazione endovascolare aortica.....	14
CAPITOLO 2	16
2 CASI DI STUDIO	16
2.1 Acquisizione immagini	16
2.1.1 Elaborazione delle immagini e analisi 3D geometrica.....	17
2.1.1.1 Analisi quantitativa della geometria aortica 3D.....	17
2.2 Studio 1: Pazienti con aneurisma.....	18
2.2.1 Analisi dei dati	19
2.2.2 Risultati ottenuti	19
2.3 Studio 2: Pazienti con aneurisma.....	22
2.3.1 Risultati	22
2.4 Studio 3: Pazienti con dissezione aortica	23
2.4.1 Risultati ottenuti	24
CAPITOLO 3	26
3 CONCLUSIONI.....	26
3.1 Conclusioni finali.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

Capitolo 1

1 Introduzione

1.1 Anatomia dell'aorta

L'aorta è la più grande e importante arteria del nostro corpo.

Inizia a partire dal ventricolo sinistro del cuore e trasporta sangue ossigenato in tutte le parti del corpo per mezzo della circolazione sistemica. L'aorta è considerata un unico vaso con differenti comportamenti biomeccanici e per semplicità viene divisa in 3 diversi tratti: aorta ascendente, arco aortico, aorta discendente la quale a sua volta comprende l'aorta toracica e addominale.



Figura 1: Rappresentazione della forma dell'intera aorta.

L'aorta termina invece nell'addome dopo la biforcazione dell'aorta addominale nelle due arterie iliache comuni. La giunzione ventricolo-aortica è caratterizzata da tre seni (seni di Valsalva) che supportano gli attacchi semilunari della valvola aortica. Due dei seni danno origine alle arterie coronarie. L'arteria coronaria destra deriva dal seno coronarico destro e l'arteria coronaria sinistra sorge dal seno coronarico sinistro. Entrambe possono essere viste come aperture arrotondate, ma a volte l'apertura è ellittica.

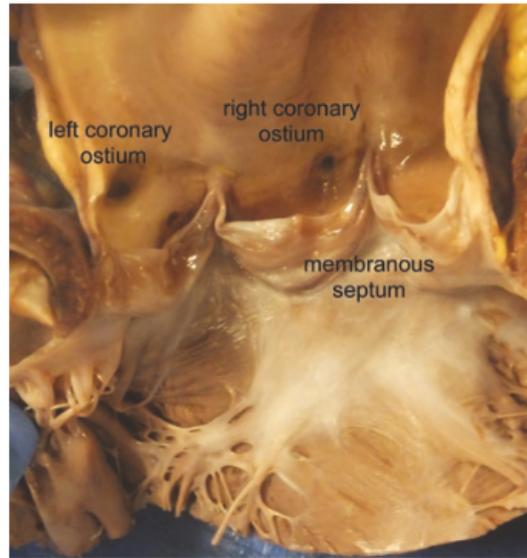


Figura 2: Ventricolo sinistro e tratto di deflusso con valvola aortica.

1.1.1 Aorta Ascendente

È il primo tratto dell'aorta e ha una lunghezza di circa 5 cm, ha origine a livello della giunzione sino-tubulare, dove sono presenti i tre seni aortici di Valsalva.

Dalla base dell'aorta hanno origine le arterie coronariche destra e sinistra, che si occupano all'irrorazione arteriosa del cuore.

Subito dopo i seni di Valsalva vi è un rigonfiamento detto bulbo aortico, l'aorta si dilata quindi nel grande seno aortico, di forma ovale.

Termina infine a livello dell'articolazione della seconda cartilagine costale con lo sterno.

Questa è l'unica porzione che non dà alcun vaso ramificato ed è inoltre la porzione più anteriore dell'aorta. Pertanto, il sintomo più comune dell'aorta ascendente e della radice aortica è il dolore toracico.

1.1.2 Arco Aortico

Rappresenta la seconda porzione dell'aorta. È posizionato nel mediastino superiore, subito dietro lo sterno, e termina a livello della quarta vertebra toracica.

Dall'arco aortico hanno origine l'arteria anonima (o tronco arterioso brachiocefalico), che fornisce sangue ossigenato al braccio destro e alla parte destra della testa e del cervello. La quale inoltre si divide nell'arteria succlavia destra e nella carotide comune destra, la carotide comune sinistra e la succlavia sinistra. Queste trasportano il sangue alla testa, al collo, alle spalle e alle estremità superiori.

1.1.3 Aorta Discendente

L'aorta toracica discendente inizia con l'ultimo vaso esterno all'arco aortico e termina al primo ramo nell'aorta addominale, l'arteria celiaca. Le arterie intercostali e bronchiali derivano da questa porzione dell'aorta. L'aorta toracica discendente è la porzione più posteriore dell'aorta.

Pertanto il sintomo più comune dell'aorta toracica discendente è il mal di schiena. Questa parte terminale dell'aorta presenta inoltre numerosi rami che forniscono una porzione del midollo spinale. Qualsiasi danno che coinvolge questa porzione dell'aorta ha il rischio di lesioni ischemiche del midollo spinale.

1.1.3.1 Aorta Toracica

L'aorta toracica fa seguito all'arco aortico a livello del margine sinistro inferiore della 4^a vertebra toracica e continua nell'aorta addominale a livello della 12^a vertebra toracica (orifizio aortico del diaframma)

È generalmente più grande nella radice aortica e più piccolo nell'aorta addominale. Un aumento delle dimensioni è generalmente indicativo di debolezza della parete e indica il rischio di rottura

1.1.3.2 Aorta Addominale

L'aorta addominale fa seguito all'aorta toracica e decorre parallelamente e a sinistra della vena cava inferiore. Emette una serie di piccoli rami i quali si dividono in rami parietali e viscerali.

1.2 Istologia della parete arteriosa

L'arteria possiede normalmente un alto grado di elasticità, la quale è molto utile per quanto riguarda la propulsione del sangue. L'aorta è quindi un'arteria molto elastica in quanto i suoi maggiori componenti strutturali sono fibre di elastica, collagene, cellule muscolari lisce e fibroblasti cellulari. Tutte le pareti arteriose hanno la stessa composizione di base a triplo strato: Intima, Media e Avventizia. Ogni strato a sua volta è separato da una membrana elastica la quale ha una lamina interna che esterna allo strato stesso, tuttavia è molto importante sapere che a seconda della loro posizione nell'albero vascolare, questi strati variano considerevolmente in spessore, composizione e proprietà biologiche.

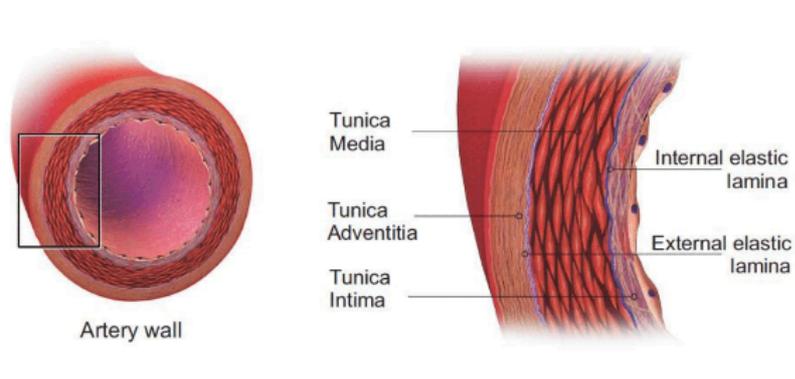


Figura 3: Differenziazione delle pareti di un vaso sanguigno.

1.2.1 Comportamenti dei diversi strati

Ogni strato avendo composizioni differenti dei componenti della parete arteriosa ed essendo variabile il diametro (diminuisce dal cuore alla periferia) dell'aorta lungo tutto il tratto in punti differenti si trovano comportamenti differenti. Come mostra il grafico la Tunica Media è molto più rigida nella direzione circonferenziale piuttosto che quella assiale, mentre la Tunica Avventizia e Intima sono più rigide in senso assiale rispetto alla direzione circonferenziale. La Tunica Intima in generale invece è molto più rigida dell'Avventizia, come è mostrato in questo grafico.

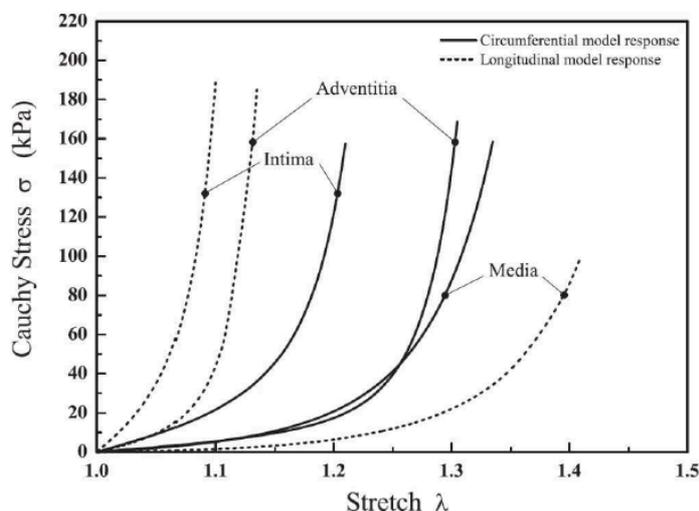


Figura 4: diversi comportamenti dei vari strati.

Passando dal cuore alla periferia la composizione dei diversi tessuti cambia. Nelle zone più vicine al cuore è presente più tessuto vascolare elastico (tessuto elastico), mentre se mi allontanano dal cuore la parte della Tunica Avventizia aumenta, la quale è formata da più parte muscolare.

Questi diversi comportamenti dovuti a una morfologia strutturale determinano anche diversi tipi e gradi di rimodellamento durante l'invecchiamento e la malattia risponde strutturalmente e distintamente alle varie condizioni di carico osservate per tutta la lunghezza dell'aorta. È stato suggerito che l'aorta invecchia dal basso verso

l'alto, vale a dire che i cambiamenti biomeccanici si manifestano in un'età precedente nell'aorta addominale rispetto al tratto discendente.

1.2.1.1 Eterogeneità delle proprietà meccaniche regionali

L'eterogeneità nelle proprietà meccaniche regionali lungo l'aorta è un fenomeno ampiamente accettato. Purtroppo, il grado di eterogeneità, tuttavia, rimane scarsamente caratterizzato in particolare negli esseri umani. In generale è richiesto un grado elevato di conformità elastica nell'aorta prossimale in modo che l'energia cinetica espulsa durante la sistole possa essere immagazzinata come energia di deformazione elastica nella parete del vaso, portando ad un successivo aumento della propagazione dell'impulso di pressione durante la diastole a causa del rinculo elastico causato dalla parete. Mentre nell'aorta distale ha un fabbisogno minore di elastina, ma un contenuto maggiore di cellule muscolari lisce.

1.2.1.1.1 Studio: Quantificazione della bioarchitettura regionale nell'aorta

Questo lavoro quantifica gli orientamenti regionali delle fibre di collagene, oltre alla densità regionale di elastina. I precedenti modelli di elementi finiti dell'aorta assumono un orientamento omogeneo e simmetrico delle fibre di collagene, i quali non sono in grado di catturare la vera anisotropia del vaso. I risultati presenti sull'eterogeneità regionale dell'aorta possono aiutare a comprendere le cause alla base delle differenze di mortalità in seguito a stent prossimale rispetto allo stent aortico distale. È stata esaminata la densità regionale di elastina all'interno della parete aortica dai segmenti addominali ascendenti prossimale a quelli distali. Gli alti livelli di elastina nell'aorta ascendente prossimale la rendono la proteina dominante all'interno della parete prossimale. Inoltre, nell'aorta toracica ascendente si osserva

una significativa eterogeneità circonferenziale nel contenuto di elastina. Gli alti livelli nella zona prossimale sono cruciali per l'effetto Windkessel.

Distalmente invece si osserva una riduzione della concentrazione di elastina 36,5% ma un aumento del collagene.

1.2.2 Proprietà teoriche della parete arteriosa

L'aorta veniva trattata principalmente come un tubo cilindrico con diametro non variabile lungo la lunghezza. In realtà l'arteria è un tubo viscoelastico costituito da tre strati il cui diametro varia con la pressione pulsatile la quale è generata dallo scorrere pulsatile del sangue. Il sistema arterioso propaga pressione, flusso e onde generate dall'espulsione di un liquido viscoso (sangue) dal ventricolo, a una certa velocità, che è in gran parte determinata dalle proprietà elastiche della parete arteriosa. Molte delle condizioni fisiche come le proprietà viscoelastiche del sangue, lo smorzamento delle onde propagate e la presenza di onde riflesse, modificano la velocità di propagazione dell'onda del polso. In effetti, la conoscenza delle proprietà viscoelastiche dei vasi sanguigni è stata a lungo riconosciuta come un ruolo essenziale nel comportamento cardiovascolare

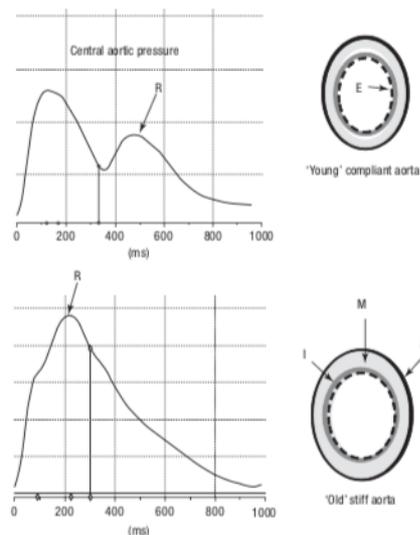


Figura 5: Differenze di rigidità tra un'aorta giovane e una vecchia.

1.3 Malattie Aortiche

1.3.1 Dissezione aortica

La dissecazione aortica (AD) è una malattia potenzialmente letale con una bassa incidenza ma un'alta mortalità. La dissezione aortica è una lacerazione, attraverso cui il sangue penetra e determina la formazione di un falso lume. È spesso causata da un deterioramento o da un danno a carico della parete del vaso sanguigno. In caso di rottura dei falsi lumi con fuoriuscita del sangue attraverso la parete aortica esterna, la dissecazione è spesso fatale.

Una causa della dissezione aortica è l'ipertensione, presente in più di due terzi dei pazienti.

Inoltre, può essere causata da difetti congeniti e da disturbi del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan. Altre cause sono rappresentata dall'arteriosclerosi. La dissezione aortica si presenta con un dolore improvviso e lancinante al torace e tra le scapole. I sintomi possono sembrare quelli di altre malattie, determinando potenziali ritardi nella diagnosi. Tuttavia, il trattamento tempestivo può contribuire a salvare la vita del paziente.

La *Stanford Classification* è la classificazione più ampiamente adottata e si basa sulla posizione di rottura dell'inizio. Il Tipo A coinvolge l'Aorta Ascendente, mentre il Tipo B è limitato all'Aorta Discendente. Per quanto riguarda il tempo dell'esordio dei sintomi alla presentazione, sono state individuate 4 diverse tempistiche: iperacuto (entro le 24 ore), acuto (2-7 giorni), subacuto (8-30 giorni), cronico (>30 giorni).

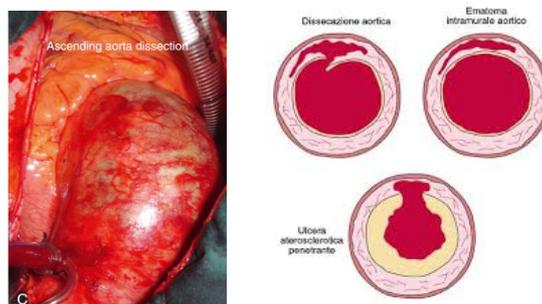


Figura 6: Dissecazione aortica.

1.3.1 Aneurisma

L'aneurisma è un rigonfiamento eccessivo di un tratto di vaso causato da una degenerazione del tessuto elastico. Esso rappresenta la seconda patologia più comune. Gli aneurismi dell'aorta toracica rappresentano un quarto degli aneurismi aortici ed entrambi i sessi ne sono colpiti in egual misura. I pazienti con un aneurisma toracico sono solitamente asintomatici e vengono diagnosticati per mezzo dello screening o per mezzo di *imaging*. Gli aneurismi possono crescere ed eventualmente rompersi, associando un'alta possibilità di morte. I fattori di rischio per gli aneurismi dell'aorta toracica sono ipertensione persistente (aumento a riposo della pressione sistolica e/o diastolica), dislipidemia (aumento del colesterolo plasmatico e/o dei trigliceridi) e fumo.

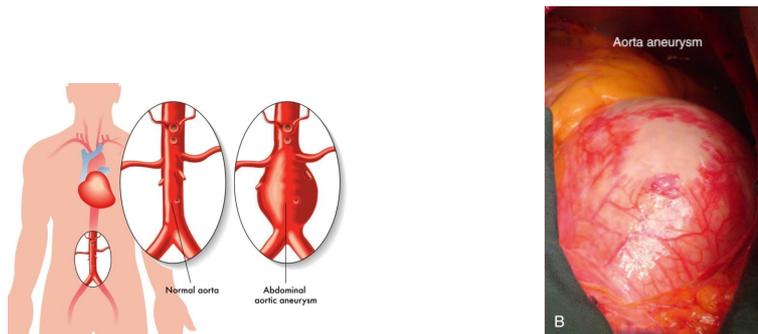


Figura 7: Aneurisma.

1.4 Procedure endovascolari

Il primo obiettivo del trattamento per l'AD consiste di avere una stabilizzazione emodinamica. Inizialmente, tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con una terapia medica per ridurre le forze emodinamiche e mitigare il rischio di rottura o estendere la dissecazione.

Il trattamento per i pazienti affetti dal tipo A di AD è un'emergenza chirurgica con una mortalità precoce, per quanto riguarda il tipo B di AD sono molto più vari e

sono spostati verso un approccio endovascolare. Per quanto riguarda le procedure per stabilizzare l'aneurisma si basano sulla grandezza del diametro aortico. Infatti, c'è un considerevole aumento del rischio se il diametro dell'aneurisma supera i 60 mm nell'Aorta Ascendente o i 70 mm nell'Aorta Discendente.

L'aneurisma toracico dell'arco aortico o dell'aorta ascendente è preferibilmente riparabile con una chirurgia aperta.

1.4.1 TEVAR

Thoracic EndoVascular Aortic Repair.

L'obiettivo è di collocare il TEVAR in una zona indebolita dell'arteria per cercare di deviare il flusso sanguigno e riuscire a ripristinarlo all'interno del vero lume.

Per pazienti che si presentano con delle complicanze, è indicata la riparazione aortica per mezzo del TEVAR. Per pazienti con AD di tipo B non grave i benefici di TEVAR rispetto a un trattamento medico ottimale non sono stati finora confermati.

In due studi clinici hanno esaminato i risultati di TEVAR per AD di tipo B non complicato, TEVAR ha mostrato risultati promettenti ma non è riuscito a superare il trattamento medico. Inoltre, un certo numero di pazienti che soffrono di AD di tipo B non complicato potrebbero non soffrire mai di progressione della malattia e complicazioni. Un approccio specifico per il paziente è quindi attualmente raccomandato per questa coorte, riservando TEVAR a coloro che sono sospettati di complicanze. Nel frattempo, nonostante il TEVAR per il tipo B abbia migliorato significativamente gli esiti, la mortalità in ospedale è diminuita dalla sua introduzione due decenni fa, rimanendo fino al 10-12% con una sopravvivenza a lungo termine che va dal 60 al 90%, come è rappresentato nel grafico.

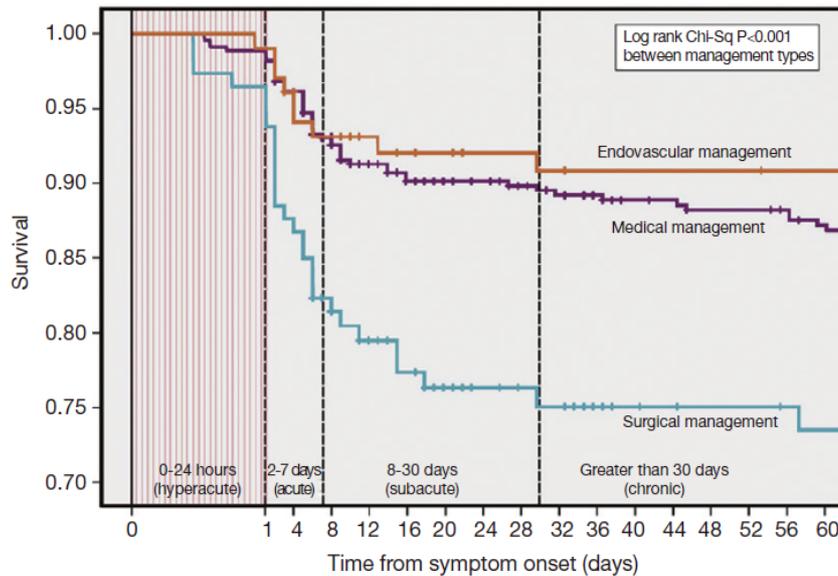


Figura 8: Grafico con giorni di sopravvivenza e tempo di esordio dei sintomi.

Per quanto riguarda l'utilizzo del TEVAR in pazienti che soffrono di Aneurisma aortico è raccomandato per aneurismi principalmente dell'Aorta Discendente salvo che l'anatomia sia inadatta o che il paziente abbia un disturbo nel tessuto connettivo. Attualmente i tentativi sono di espandere l'utilizzo del TEVAR anche per aneurismi dell'Arco Aortico e dell'Aorta Ascendente.

Questa è una sfida impegnativa a causa della complessità della curvatura dell'arco e in quanto i lati vitali si ramificano nel cervello. Tuttavia, i benefici del TEVAR rispetto ad una procedura chirurgica sono diversi, ad esempio è possibile una maggiore stabilizzazione emodinamica, è una procedura a breve termine con piccole perdite di sangue ed inoltre c'è un importante risparmio sui costi e una diminuzione dei tempi di recupero.

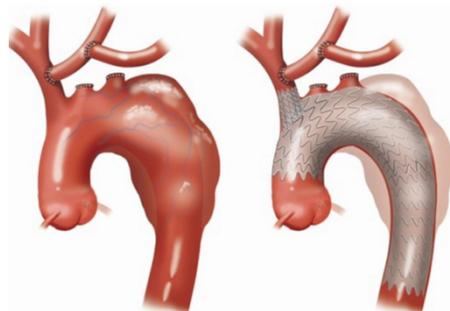


Figura 8: TEVAR.

1.4.1.1 TEVAR: Problematiche

La riparazione Endovascolare aortica ha rivoluzionato il trattamento delle malattie aortiche. All'inizio questa tecnica serviva come un'alternativa dell'aneurisma addominale che era inadatto ad una chirurgia aperta e successivamente è stato utile anche per trattare le dissecazioni aortiche.

Tuttavia, la rivoluzione dello *stent-grafting* ha anche introdotto lo sviluppo di importanti complicazioni, tra cui la possibilità di un'ulteriore dilatazione dell'aneurisma, in genere si verificano all'estremità prossimale o distale del dispositivo.

Inoltre, la dissociazione aortica con estensione retrograda verso il cuore a seguito di TEVAR è associata ad un'alta mortalità fino al 57%, ed è stato riportato che innesti di stent possono irrigidire notevolmente l'aorta, con effetti avversi sulla funzione cardiaca.

Molte di queste complicanze sono poco capite e l'impatto a lungo termine dello stent sull'elasticità cardiovascolare rimane indeterminata. Nel frattempo, molti centri stanno tentando di estendere le conoscenze riguardo al TEVAR anche per l'arco aortico e l'aorta ascendente. Tuttavia, lo stent aortico semi rigido è stato in primis disegnato per l'aorta per l'aorta addominale e la prestazione nell'aorta toracica è sconosciuta. Per questo motivo bisogna investigare sugli effetti biomeccanici e clinici dello stent aortico sul sistema cardio circolatorio.

1.4.1.2 Considerazioni biomeccaniche sulla riparazione endovascolare aortica

L'elasticità aortica è un importante predittore del benessere cardiovascolare e dovrebbe perciò essere preservato il più possibile. Fungendo da tampone elastico, l'aorta si espande in modo significativo per immagazzinare il 50% del volume durante la sistole, la quale è rilasciata durante la diastole.

Questo equilibrio sistole-diastole è conosciuto come la funzione Windkessel, la quale provvede a bilanciare il flusso di sangue nella vascolarizzazione periferica, comprese arterie coronaria e riduce il post-carico cardiaco.

Naturalmente l'aorta si irrigidisce con gli anni, i quali sono accelerati del fumo, il colesterolo alto e molti altri fattori. Tale rigidità aortica è ampiamente risaputo che aumenta il rischio di ipertensione, aumento dello sforzo cardiaco, insufficienza cardiaca e eventualmente la morte. Ciò nonostante, gli odierni stent hanno ordini di grandezza più rigidi (circa 125 volte) rispetto all'aorta toracica normale. Lo stent di Nitinol è circa 55 MPa, mentre l'elasticità in un adulto di mezza età e in salute è attorno ai 0.65 MPa.

Questo perciò non sorprende che il TEVAR è stato associato con un irrigidimento aortico acuto portando ad ipertensione e un aumento della massa del ventricolo destro.

Questi studi suggerisco che lo stent introduce una mancata corrispondenza con l'impedenza, la pressione pulsatile e la velocità dell'onda d'impulso. Inoltre, è stata osservata una ridotta perfusione coronarica sia in ambito clinico che studi preclinici a causa di uno spostamento della riflessione delle onde di pressione da sistole e diastole.

Oltre a questi effetti sistemici, la discrepanza locale tra innesti rigidi e l'aorta elastica può aumentare lo stress della parete aortica, che può portare a dissezione o aneurisma. È importante sottolineare che tale discrepanza può essere marcatamente profonda nei pazienti più giovani in quanto i loro cuori e aorte sono più conformi.

Ad oggi esistono dati limitati sull'interazione biomeccanica tra stent ed elasticità.

Capitolo 2

2 Casi di studio

La ricerca bibliografica, svolta nell'ambito di tale tesi, mira a studiare i cambiamenti morfologici e dinamici dell'aorta al fine di analizzare i cambiamenti sia prima che dopo l'innesto. Per studiare i cambiamenti sono stati presi in considerazione tre campioni di popolazione con caratteristiche diverse tra di loro

2.1 Acquisizione immagini

Per tutti e tre i casi di studio è stata utilizzata la stessa tipologia di acquisizione delle immagini.

È stato utilizzato uno scanner TC multistrato a 64 righe (Philips Medical System). Inizialmente è stata acquisita una scansione 3D del volume delle 8 fasi, equamente distanziate del ciclo cardiaco provvedendo a fornire un *dataset* 4D. Per quanto riguarda l'*imaging* pre e post operazione sono stati cambiati la spaziatura tra i pixel e lo spessore della fetta.

Spaziatura tra i pixel:

- pre TEVAR: media 0.5/0.5 mm, il range interquartile 0.5, 0.7 mm
- post TEVAR: 0.7/0.7 mm, range interquartile 0.6, 0.8 mm

Spessore della fetta:

- pre TEVAR: 1.5 mm, range interquartile 1.4, 1.5 mm
- post TEVAR 1.5 mm, range interquartile 1.5 mm

Inoltre, per migliorare il contrasto tra i vasi, ogni paziente riceve tra i 90 e i 150 mL di un contrasto non ionico medio, seguito da 60 mL di un bolo salino, la scansione è iniziata utilizzando il software di attivazione del bolo con una soglia di base di 100 HU (*Hounsfield Unit*).

2.1.1 Elaborazione delle immagini e analisi 3D geometrica

Le immagini acquisite con lo scanner TC sono state usate per una ricostruzione geometrica e 3D dell'aorta di tutte le 8 fasi per ogni paziente preso in considerazione, pre e post TEVAR.

Queste immagini sono state poi trasferite a una *workstation* equipaggiata di un software per immagini mediche e soprattutto per poterle visualizzare, segmentare e analizzare il *dataset* 4D. Il software per *imaging* ITK-Snap è stato utilizzato per segmentare e per la ricostruzione in 3D di tutta l'intera aorta toracica. Il software implementa un metodo di segmentazione 3D del contorno, chiamato *snake evolution*, il quale lavora su una superficie chiusa (il lume aortico). Questo risulta creare 16 ricostruzioni dell'aorta toracica totale per paziente (8 prima e 8 dopo il TEVAR).

2.1.1.1 Analisi quantitativa della geometria aortica 3D

Successivamente alla ricostruzione aortica 3D, uno script semiautomatico è stato applicato per estrarre le geometrie delle zone anatomiche di interesse.

Lo script combina dei metodi implementati in *toolkit visualization* e *vascular modelling toolkit libraries* per visualizzare ed elaborare la ricostruzione aortica 3D.

Questa elaborazione di immagini viene eseguita attraverso una procedura ben definita che può essere riassunta in poche fasi:

- Calcolo della linea del lume centrale

- Divisione nelle tre regioni
- Calcolo della geometria longitudinale e circonferenziale

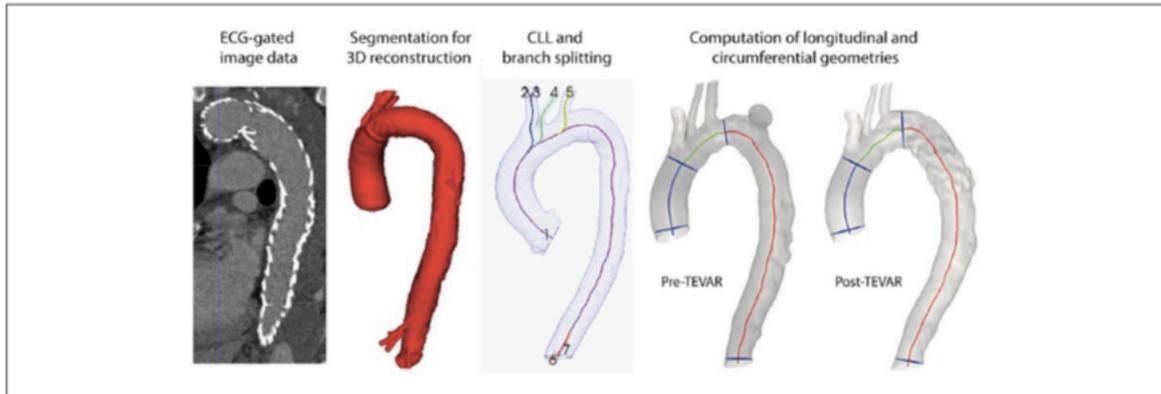


Figura 9: Procedura per geometria 3D.

Una cornice lagrangiana è stata usata per tutte le 8 fasi cardiache per evitare una potenziale distorsione data dal movimento del corpo rigido l'accorciamento e allungamento dell'aorta longitudinale nelle misurazioni geometriche.

2.2 Studio 1: Pazienti con aneurisma

Lo studio mira a quantificare la distensibilità dell'aorta toracica (espansione radiale) e la deformazione circonferenziale così come l'estensibilità e la deformazione longitudinale.

Questo primo caso di studio analizzato è uno studio retrospettivo e le immagini sono state prese sulla base di una popolazione formata:

- 8 pazienti con aneurisma dell'aorta addominale
- 2 pazienti con aneurisma dell'aorta toracica discendente

7 di questi pazienti erano di sesso maschile, mentre 3 di sesso femminile, tutti i pazienti inoltre si trovavano in una fascia d'età compresa tra i 66 e 89 anni e sottoposti a *imaging* di routine dell'intera aorta.

I criteri di esclusione sono stati: disordini del tessuto connettivo o pazienti che avevano subito precedenti chirurgie aortiche.

2.2.1 *Analisi dei dati*

Tutti i dati sono presentati per mezzo della loro media, e le differenze nella segmentazione 3D delle differenti fasi dei dati avuti dallo scanner TC può portare a differenze significative nella definizione dei confini del lume. Inoltre, la designazione manuale della fine prossimale e distale dei confini del lume aortico può portare a differenze nella definizione delle linee centrali e attraverso l'area della sezione. Per valutare questa potenziale variabilità, la segmentazione 3D e le linee centrali sono state ottenute per tutte le fasi cardiache di ogni paziente, ogni misurazione è stata presa due volte fornendo così una misura della variabilità intra-osservatore.

Le deformazioni circonferenziali e longitudinali sono state definite per mezzo della definizione standard:

- Estensibilità:
$$\frac{(maxlunghezzaaortica - minlunghezzaaortica)}{(minlunghezzaaortica * pressionepolso * areainingresso)}$$
- Distensibilità:
$$\frac{(areamaxdellume - areamindellume)}{(areamindellume * pressionepolso)}$$

Per entrambe le misure l'unità di misura è mmHg⁻¹

I cambiamenti nella lunghezza aortica possono essere visti come il risultato di una forza che tira su e giù l'estremità prossimale dell'aorta.

2.2.2 *Risultati ottenuti*

La lunghezza media dell'intera aorta toracica varia da 293.8- 444.2 mm durante la diastole a 299.5-457.1 mm durante la sistole.

Table 2. Aortic length change, longitudinal strain, and extensibility of entire thoracic aorta and three longitudinal segments.

	Non dilated, n = 8	Aneurysmal, n = 2	All non-stented, n = 10
Length change, mm			
Entire thoracic aorta	9.6 [5.6–16.0]	8.3 [3.7–12.9] 15.8 [7.4–24.2] after TEVAR	9.4 [3.7–16.0]
Ascending aorta	7.5 [5.0–10.9]	5.1 [4.5–5.6] 10.5 [8.1–12.8] after TEVAR	7.0 [4.5–10.9]
Aortic arch	2.1 [1.0–5.0]	2.7 [1.4–4.0] 8.1 [7.6–8.5] after TEVAR	2.3 [1.0–5.0]
Descending aorta	5.7 [2.3–11.2]	3.6 [1.7–5.4] 11.0 [7.3–14.8] after TEVAR	5.3 [1.7–11.2]
Extensibility, 10 ⁻³ N ⁻¹			
Entire thoracic aorta	3.9 [1.3–6.8]	1.9 [1.7–2.2] 5.8 [4.2–7.3] after TEVAR	3.5 [1.3–6.8]
Ascending aorta	23.6 [10.2–36.2]	8.5 [5.7–11.2] 29.5 [14.2–44.8] after TEVAR	20.6 [5.7–36.2]
Aortic arch	6.6 [24.7–22.9]	6.0 [4.4–7.6] 38.9 [16.7–61.1] after TEVAR	6.5 [2.5–22.9]
Descending aorta	4.7 [1.9–12.3]	N/A ^a 10.5 [6.0–15.0] after TEVAR	4.4 [1.6–12.3]
Longitudinal strain, %			
Entire thoracic aorta	2.9 [1.6–4.5]	1.9 [1.0–2.9] 3.8 [2.0–5.6] after TEVAR	2.7 [1.0–4.5]
Ascending aorta	18.1 [12.3–31.9]	7.1 [6.6–7.7] 15.3 [12.1–18.6] after TEVAR	15.9 [6.6–31.9]
Aortic arch	4.4 [2.0–11.2]	6.0 [3.4–8.5] 19.3 [16.5–22.0] after TEVAR	4.7 [2.0–11.2]
Descending aorta	2.4 [1.0–4.7]	1.2 [0.7–1.7] 3.8 [2.8–4.7] after TEVAR	2.2 [0.7–4.7]

Figura 10: Dati riguardanti estensibilità e lunghezza aortica.

Questi dati presentati nella tabella mostrano le diverse misure riguardanti i cambiamenti di lunghezza, estensibilità, e la deformazione longitudinale.

C'è una variazione sostanziale tra gli individui per quanto riguarda l'estensibilità dell'intera aorta, i valori vanno da $1.3 \times 10^{-3} \text{ N}^{-1}$ a $6.8 \times 10^{-3} \text{ N}^{-1}$, ma la media dell'estensibilità era simile per pazienti con un aneurisma toracico e addominale. Si è notata una variazione tra i tre differenti segmenti, ma l'estensibilità più pronunciata è stata osservata nell'aorta ascendente, e la più piccola nell'aorta discendente.

Non si è notata una correlazione tra gli anni e l'estensibilità.

Una nuova definizione è stata proposta per come l'estensibilità dovrebbe essere calcolata la quale si basa sul principio fisiologico che i cambiamenti nella lunghezza sono causati dai movimenti del cuore che spinge la fine prossimale dell'aorta su e giù in combinazione con il carico espulso nell'aorta discendente

Per quanto riguarda le misure di distensibilità e deformazione dell'area circonferenziale sono elencate in questa tabella:

	Non dilated, n = 8	Aneurysmal, n = 2	All non-stented, n = 10
Diameter change, mm			
Sinotubular junction	3.1 [0.5–6.7]	1.5 [0.8–2.1] 5.7 [3.9–7.5] after TEVAR	2.7 [0.5–6.7]
Brachiocephalic trunk	1.6 [0.3–3.7]	2.4 [1.0–3.8] 4.4 [1.7–7.0] after TEVAR	1.7 [0.3–3.8]
Left subclavian artery	1.4 [0.4–4.3]	N/A* 6.7 [5.1–8.2] after TEVAR	1.3 [0.3–4.3]
Coeliac trunk	2.1 [0.3–4.8]	0.7 [0.4–1.0] 4.7 [2.9–6.4] after TEVAR	1.8 [0.3–4.8]
Area change, mm²			
Sinotubular junction	97.4 [30.9–201.9]	87.3 [86.4–88.2] 145.5 [90.7–200.2] after TEVAR	95.4 [30.9–201.9]
Brachiocephalic trunk	53.5 [23.4–118.0]	108.4 [39.4–177.3] 137.6 [85.8–189.4] after TEVAR	64.5 [23.4–177.3]
Left subclavian artery	36.5 [10.8–81.0]	N/A* 73.8 [51.9–95.7] after TEVAR	35.4 [10.8–81.0]
Coeliac trunk	41.5 [13.5–72.5]	26.8 [11.4–42.2] 82.3 [31.6–133.0] after TEVAR	38.6 [11.4–72.5]
Distensibility, 10⁻³ mmHg⁻¹			
Sinotubular junction	1.7 [0.5–2.9]	1.5 [0.9–2.1] 3.5 [2.2–4.8] after TEVAR	1.7 [0.5–2.9]
Brachiocephalic trunk	1.1 [0.3–3.3]	1.5 [0.7–2.3] 3.0 [2.7–3.3] after TEVAR	1.2 [0.3–3.3]
Left subclavian artery	0.9 [0.3–2.5]	N/A* 2.8 [1.7–3.9] after TEVAR	0.9 [0.3–2.5]
Coeliac trunk	1.3 [0.4–3.3]	0.6 [0.5–0.7] 2.7 [2.4–3.0] after TEVAR	1.2 [0.4–3.3]
Circumferential area strain, %			
Sinotubular junction	11.6 [3.3–18.5]	10.1 [6.2–14.1] 13.1 [7.6–15.3] after TEVAR	11.3 [3.3–18.5]
Brachiocephalic trunk	6.8 [2.2–18.4]	10.2 [4.7–15.6] (13.0 ± 6.8 after TEVAR)	7.5 [2.2–18.4]
Left subclavian artery	5.9 [2.2–14.0]	N/A* (10.5 ± 1.0 after TEVAR)	5.9 [2.2–14.0]
Coeliac trunk	8.7 [2.5–18.3]	3.8 [3.1–4.6] (11.4 ± 5.5 after TEVAR)	7.7 [2.5–18.3]

Figura 11: Dati riguardanti distensibilità e deformazione dell'area circonferenziale.

Si può affermare infine che le maggiori deformazione si trovano nell'aorta ascendente.

L'importanza clinica di definire la distensibilità e l'estensibilità dell'aorta toracica serve per poter programmare un intervento aortico, infatti il dimensionamento dello stent è basato sul massimo diametro aortico ed inoltre dovrebbe essere preso un potenziale di errore di oltre 5 mm.

2.3 Studio 2: Pazienti con aneurisma

Questo studio mira a definire la deformazione longitudinale e circonferenziale dell'aorta prima e dopo TEVAR, per poter chiarire le complicazioni legate alla riparazione endovascolare.

È uno studio retrospettivo in cui si è preso come popolazione di studio 8 pazienti che presentavano un aneurisma toracico e le immagini sono state raccolte sia pre che post TEVAR. I criteri di esclusione sono stati pazienti con disturbi del tessuto connettivo, dissecazione aortica, rottura aortica e pazienti con età inferiore a 18 anni.

2.3.1 Risultati

Questo studio dimostra che TEVAR induce un incremento nella deformazione pulsatile longitudinale prossima allo stent, in media aumento del 77% nell'arco aortico e del 69% nell'aorta ascendente. Inoltre, il valore maggiore di questa deformazione si osserva nella zona dell'arco aortico e in prossimità dello stent. Questo può essere giustificato dal fatto che il cuore spinge la giunzione sinotubulare verso il basso ad ogni battito, causando l'estensione dell'aorta toracica longitudinalmente. Tuttavia, dopo il TEVAR, l'aorta discendente è più rigida, per questo l'aorta ascendente e l'arco aortico sono obbligati a compensare aumentando l'allungamento in quei punti.

Questo studio ha scoperto che più passava del tempo tra l'impianto dell'innesto e l'*imaging* post-operatorio più c'era una riduzione della deformazione longitudinale elevata dell'arco aortico. Questa scoperta può essere spiegata grazie al concetto che l'allungamento meccanico causato dal rimodellamento aortico fibroso è un processo di guarigione. L'incremento della deformazione longitudinale osservato nell'arco aortico dopo TEVAR potrebbe aver innescato una sorta di processo di rimodellamento, il quale molto probabilmente ha irrigidito l'aorta nel tempo con conseguente riduzione delle variazioni di deformazione longitudinale.

Per quanto riguarda la deformazione pulsatile circonferenziale era simile lungo tutta l'aorta toracica e aumenta successivamente al TEVAR a livello del tronco celiaco dove non era presente lo stent.

La deformazione pulsatile circonferenziale aumenta del 26% a livello della giunzione sinotubulare vicino allo stent, e del 42% a livello del tronco celiaco. Un così aumento della deformazione pulsatile è stato associato a due delle maggiori complicanze aortiche che riportano una mortalità del 50% e del 40% rispettivamente: aneurisma con la relativa rottura, e la dissecazione retrograda.

Un paziente del campione selezionata dopo 14 giorni ha presentato una dissecazione retrograda successivamente al TEVAR. Questo paziente ha mostrato un aumento considerevole nella deformazione circonferenziale e longitudinale nella zona prossimale allo stent. In conclusione però, la dissecazione è rimasta stabile senza mostrare progressione, ma questo dimostra che è molto importante capire l'impatto biomeccanico dello stent sulla parete aortica toracica.

2.4 Studio 3: Pazienti con dissecazione aortica

Questo studio vuole mostrare l'impatto del TEVAR sulla deformazione pulsatile aortica in pazienti con una dissecazione aortica di tipo B.

È uno studio retrospettivo basato su 2 pazienti con dissecazione aortica di tipo B acuta, sottoposti a scanner TC prima e dopo TEVAR e due soggetti di controllo.

Il primo paziente è affetto da una dissecazione aortica acuta con falso lume trombizzato, mentre il secondo è affetto da sindrome di Marfan con dissecazione aortica acuta e falso lume dell'aorta discendente fino alle arterie iliache.

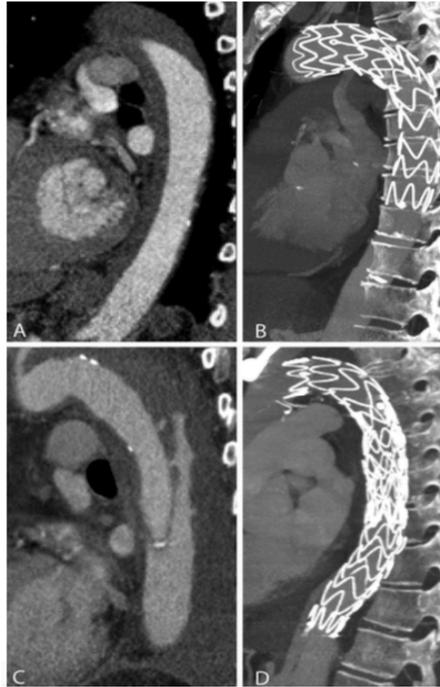


Figura 12: Imaging pre e post TEVAR del paziente 1 e 2

2.4.1 Risultati ottenuti

Deformazione longitudinale:

- Prima del TEVAR, la deformazione pulsatile longitudinale lungo l'aorta variava da 1.5% a 9.9% nei due pazienti affetti da dissecazione aortica di tipo B, mentre nei due soggetti di controllo variava da 1.7% a 14.0%. In tre dei 4 pazienti la deformazione longitudinale era massima nell'aorta ascendente mentre decresce lungo le altre due zone dell'aorta.
- Dopo il TEVAR, è stato osservato un incremento della deformazione longitudinale nella zona prossimale allo stent in entrambi i pazienti affetti da dissecazione aortica di tipo B.

Deformazione circonferenziale:

- Prima del TEVAR, la deformazione era decisamente maggiore per il paziente 2 nella zona del falso lume
- Dopo TEVAR, la deformazione circonferenziale aumentò nella sezione adiacente allo stent, eccetto per il paziente 2, nel quale diminuì considerevolmente.

Altri autori suggeriscono che un aumento dello stress della parete è associato ad una fatica della parete aortica e con conseguente dilatazione aneurismatica e un incremento del rischio di nuovi strappi all'entrata dell'estremità prossimale o distale dello stent.

I pazienti con una parete aortica fragile, come quelli con dissezione aortica sono particolarmente a rischio di sforzi di tensione improvvisi. Nel nostro studio, il paziente 2 ha sviluppato una performance aortica a causa di un puntone di stent. In questo paziente, abbiamo osservato un considerevole aumento dello sforzo circonferenziale a livello della giunzione sinotubulare dopo la procedura TEVAR iniziale. Questa sollecitazione elevata potrebbe aver innescato la perforazione del puntone. Per capire meglio la fisiopatologia di tali complicanze, ulteriori studi sono garantiti per indagare come le deformazioni cambiano in seguito al TEVAR.

Inoltre, si è notato che l'età è strettamente legata alla rigidità aortica, in quanto la deformazione longitudinale pulsatile è minore nei pazienti affetti da dissecazione aortica rispetto ai soggetti di controllo di mezza età.

Capitolo 3

3 Conclusioni

3.1 Conclusioni finali

Il lavoro di attività bibliografica presentato ha voluto mostrare le malattie aortiche principali e la procedura endovascolare utilizzata per poterle curare (TEVAR).

Attraverso lo studio di campioni di popolazioni si è osservato come risponde la parete aortica allo stent. Studiarne i comportamenti prima e dopo l'innesto è stato molto importante per capirne le conseguenze.

Riuscire a prevedere come reagirà l'aorta in seguito alla sistemazione del TEVAR è essenziale per aumentare la percentuale di sopravvivenza delle persone affette da queste malattie aortiche e soprattutto per riuscire a terminare l'operazione con successo evitando così ulteriori danni aortici.

Il primo passo importante per raggiungere un buon risultato è quello di riuscire a creare una buona ricostruzione 3D dell'aorta, sulla quale si possono raccogliere i dati per lo studio. Sulla base di questi dati sono state fatte delle analisi statistiche approfondite e per mezzo dei risultati ottenuti sono state tratte delle valutazioni.

In generale per quanto riguarda il primo caso di studio si è notato che nel tratto ascendente dell'aorta sono presenti maggiori deformazioni e il valore di estensibilità varia notevolmente lungo l'intera aorta a causa del fatto che i cambiamenti di lunghezza dipendono dai movimenti del cuore che spinge su e giù il tratto prossimale, questo è un comportamento da tenere in considerazione per il posizionamento dello stent.

Inoltre, è necessario considerare anche che l'aorta discendente è molto più rigida, successivamente al TEVAR e per questo motivo infatti l'aorta ascendente e l'arco aortico sono obbligati a compensare aumentando l'allungamento in quei punti.

Sono ancora molti gli studi da compiere riguardo alle svariate dinamiche che può assumere l'aorta dopo l'inserimento dello stent, ma l'obiettivo fondamentale è il bisogno di un dispositivo che imiti il più possibile le deformazioni longitudinali e circonferenziale dell'aorta.

Bibliografia

- 1) de Beaufort, H. W. L., Nauta, F. J. H., Conti, M., Cellitti, E., Trentin, C., Faggiano, E., ... & Auricchio, F. (2017). Extensibility and distensibility of the thoracic aorta in patients with aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 53(2), 199-205.
- 2) Nauta, F. J., Van Bogerijen, G. H., Trentin, C., Conti, M., Auricchio, F., Moll, F. L., ... & Trimarchi, S. (2017). Impact of thoracic endovascular aortic repair on pulsatile circumferential and longitudinal strain in patients with aneurysm. *Journal of Endovascular Therapy*, 24(2), 281-289.
- 3) Van Keulen, J. W., Van Prehn, J., Prokop, M., Moll, F. L., & Van Herwaarden, J. A. (2009). Dynamics of the aorta before and after endovascular aneurysm repair: a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38(5), 586-596.
- 4) Wikipedia, www.wikipedia.it.
- 5) Nauta, F. J. H. (2016). *Biomechanical and Clinical Studies in EndoVascular Aortic Repair* (Doctoral dissertation, University Utrecht).
- 6) Pubmed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

- 7) Nichols W. N., O'Rourke M., Vlachopoulos C. 2011, *McDonald's blood flow in arteries*, Hodder Arnold
- 8) Google scholar, www.scholar.it
- 9) Concannon, J., Dockery, P., Black, A., Sultan, S., Hynes, N., McHugh, P. E., ... & McGarry, J. P. (2019). Quantification of the regional bioarchitecture in the human aorta. *Journal of anatomy*.
- 10) Olaf H. Stanger, 2019, *Surgical management of aortic pathology*, Springer
- 11) Sciencedirect, <https://www.sciencedirect.com>
- 12) Nauta, F. J., van Bogerijen, G. H., Conti, M., Trentin, C., Moll, F. L., Van Herwaarden, J. A., ... & Trimarchi, S. (2017). Impact of Thoracic Endovascular Repair on Pulsatile Aortic Strain in Acute Type B Aortic Dissection. *Aorta*, 5(02), 42-52.

