



**SAPIENZA**  
UNIVERSITA' DI ROMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA SPERIMENTALE  
XXXII CICLO**

**“Endovascular Aneurysm Sealing System” : possibili variazioni  
geometriche e fluidodinamiche e loro effetti**

**DOTTORANDO**

Dott.ssa Roberta Ficarelli

**DOCENTE GUIDA**

Prof. Maurizio Taurino

**COORDINATORE DEL DOTTORATO**  
Prof. Maurizio Sorice

**ANNO ACCADEMICO 2018-2019**

## **INTRODUZIONE**

Il termine aneurisma deriva dal termine greco antico  $\alpha \upsilon \epsilon \upsilon \rho \upsilon \sigma \mu \alpha$ , il cui significato è dilatazione. La definizione più accettata di aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è basata sul diametro del vaso. Un diametro aortico maggiore o uguale a 3 cm (usualmente superiore a 2 deviazioni standard rispetto al diametro medio in entrambi i sessi) è considerato aneurisma<sup>12</sup>. Altre fonti hanno suggerito di definire AAA come il diametro di un'aorta infrarenale superiore di almeno 1.5 volte il normale diametro in quella stessa sede. Tale definizione permette di compensare le variazioni di diametro individuali.

L'AAA può essere quindi definito come una dilatazione dell'aorta addominale avente diametro antero-posteriore o trasverso superiore o uguale a 3 cm.

## *EPIDEMIOLOGIA*

L'AAA colpisce oltre 700.000 persone in Europa (84.000 in Italia) con circa 220.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno (27.000 nel nostro paese). Ogni anno in Italia 6.000 persone muoiono per rottura di AAA.

Gli studi di screening sulla popolazione sono in grado di offrire le migliori evidenze riguardo alla prevalenza degli AAA. Alcuni di questi sono stati condotti come trials randomizzati al fine di valutare i benefici dello screening di popolazione (MASS, Western Australia, Viborg and Chichester). Altre evidenze derivano da altri studi epidemiologici come il Rotterdam, Tromsø ed altri grandi studi. In Italia la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) ha promosso uno studio di screening di popolazione denominato progetto OASIS (Observational Aneurysms study: the italian screening) il cui slogan è stato “un minuto che vale una vita” e che offriva la possibilità alla popolazione italiana di sesso maschile tra i 65 e gli 80 anni di effettuare una visita specialistica completa di esame ecografico per valutare il diametro dell'aorta addominale.

Hanno partecipato 27 centri sparsi su tutto il territorio nazionale. L'analisi di circa 6000 schede ha messo in evidenza:

- l'**età media** dei soggetti esaminati è stata di 71 anni (+ o - 4). I pazienti tra 65 e 70 anni sono stati il 47,3 %, 71-75 il 32.7% e 76-80 il 19.7%;
- l'**incidenza** di AAA è risultata del 2.5% tra i 65-70 anni, 4% tra 71-75 e 4.2% tra 76-80;
- tra i **fattori di rischio** i più significativi sono risultati: ipertensione (60.6%), dislipidemia (33.4%), fumo (18.3%), BPCO (17.4%) e cardiopatia ischemica (14.7%). L'88% dei pazienti in cui è stato scoperto un AAA aveva almeno 1 fattore di rischio e il 77% almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Pazienti con 1 o più fattori di rischio hanno una probabilità di sviluppare un AAA fino a 5.8 volte superiore rispetto alla popolazione normale;
- la **prevalenza** varia secondo l'età, il sesso e l'area geografica.

I risultati preliminari dello studio dimostrano l'efficacia dello screening soprattutto se eseguito su maschi over 65 con fattori di rischio.

Uno studio statunitense su una popolazione compresa tra i 50 ed i 79 anni ha mostrato una prevalenza di AAA superiore od uguale a 3 cm del 5,9% in individui di sesso maschile e fumatori. Importanti fattori di rischio per AAA sono l'età avanzata, il sesso maschile ed una anamnesi familiare in parenti di primo grado positiva per AAA<sup>2,3</sup>. Il fumo di sigaretta è considerato un importantissimo fattore di rischio (odds ratio >3.0 in tutti gli studi)<sup>2</sup>.

- Inoltre i seguenti fattori risultano essere associati al rischio di sviluppare un AAA: anamnesi positiva per aneurismi in altra sede, obesità, coronaropatia, malattia cerebrovascolare, aterosclerosi, ipercolesterolemia ed ipertensione. Più recentemente studi genetici hanno dimostrato l'associazione con varianti del cromosoma 9p21. La presenza del fattore rs 7025486 [A] nel gene DAB21P è associato con il 20% di rischio in più di

sviluppare un AAA, odds ratio 1.21 [95%CI 1.14 e 1.28]. La razza nera o asiatica ed il diabete mellito risultano essere invece negativamente associati con lo sviluppo di AAA.

### ***STORIA DEL TRATTAMENTO***

Prima dello sviluppo delle moderne tecniche di chirurgia vascolare, un risultato positivo del trattamento era raro. I tentativi iniziali di legare l'aorta sono falliti. Nel 1923 Matas ha eseguito, con successo, la prima legatura aortica in un paziente con un aneurisma dell'aorta addominale<sup>4</sup>. Altri hanno tentato di trombizzare gli aneurismi aortici inserendo nel lume fili metallici<sup>5</sup>. Nel 1948 Rea ha rivestito il colletto e le superfici antero-laterali di un aneurisma con cellophane reattivo per indurre una reazione fibrosa e limitare, quindi, l'espansione<sup>6</sup>. Nel 1949 Nissen ha usato questa tecnica per trattare l'aneurisma sintomatico di Albert Einstein che è sopravvissuto 6 anni prima di morire per rottura dell'aneurisma<sup>7</sup>.

Un trattamento duraturo e coronato da successo è stato finalmente ottenuto con la resezione e sostituzione protesica, eseguita per la prima volta nel 1951. Sebbene Dubost e col. abbiano pubblicato il primo resoconto di una sostituzione di un aneurisma dell'aorta addominale con successo<sup>8</sup>, un caso riportato successivamente da Schaffer e col. è precedente a quello di Dubost<sup>9</sup>. L'attuale procedura standard, l'aneurismorrafia con innesto protesico, è stata divulgata da Creech e DeBakey e col<sup>10</sup>.

L'intervento si esegue in anestesia generale e la laparotomia mediana è la via d'accesso abituale degli AAA.

Il paziente è posto supino sul letto operatorio. Viene eseguita un'incisione sottocostale bilaterale o verticale dall'appendice xifoidea fino alla zona sotto-ombelicale, a una distanza dal pube che varia in funzione della presenza o meno di aneurismi iliaci. La procedura inizia con un'esplorazione viscerale completa e, poi, si spostano il colon trasverso verso l'alto e le anse del

tenue verso destra; quindi, viene realizzata un'incisione lateroduodenale del peritoneo parietale posteriore.

L'angolo duodenodigiunale viene scollato, con eventuale legatura della vena mesenterica inferiore (Figura 1). Si individua, quindi, il bordo inferiore della vena renale sinistra, che costituisce, solitamente, il limite superiore della sezione. L'incisione peritoneale viene proseguita verso il basso fino all'arteria iliaca destra, a distanza dall'uretere destro, che viene lasciato a contatto con il peritoneo.

La messa a piatto degli AAA consiste in un'endoaneurismorrafia della tasca aneurismatica seguita dall'interposizione di una protesi tra le estremità dell'aneurisma all'interno della sua tasca, che viene, poi, richiusa intorno alla protesi (Figura 2). Questa ha sostituito l'antica tecnica resezione-trapianto, molto più lunga e fastidiosa, che comportava dei rischi di trauma delle strutture vicine, in particolare venose e non permetteva di isolare la protesi del tubo digerente.

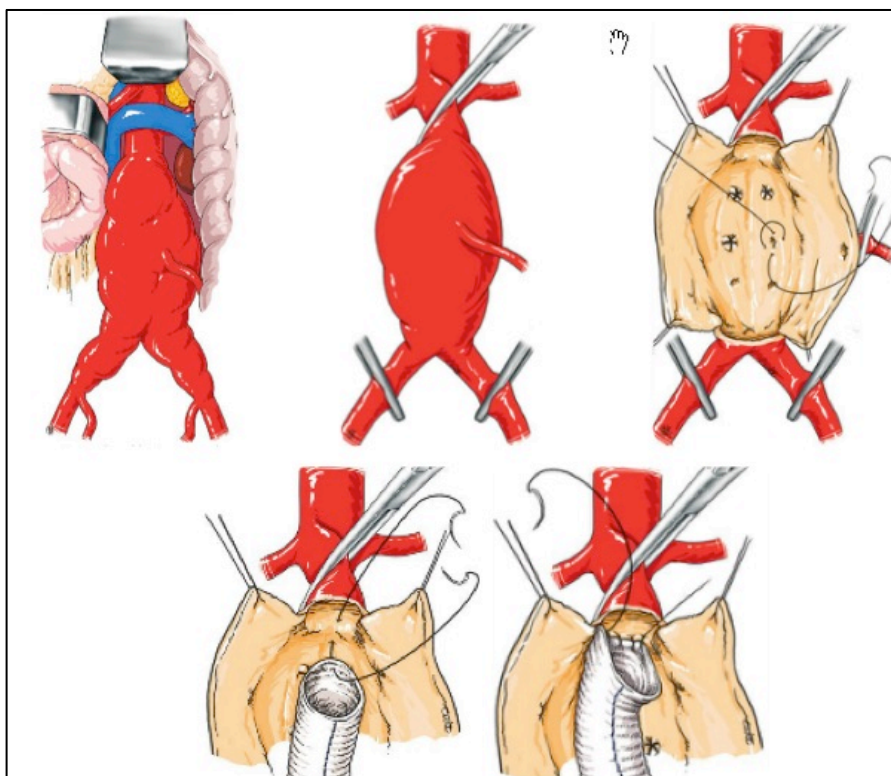


Figura 1: Passaggi principali tecnica chirurgica classica di messa a piatto e sostituzione protesica di aneurisma dell'aorta addominale sottorenale.

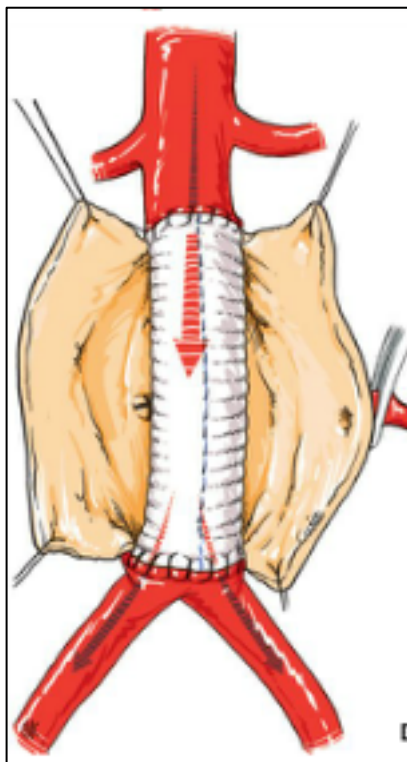


Figura 2: Risultato finale di innesto protesico aortico.

### ***EVAR***

Riguardo ai primi impianti endovascolari, le prime esperienze cliniche dirette furono sviluppate nel 1986 da Volodos in Russia e nel 1988 da Julio Palmaz che presentò i primi risultati dei suoi esperimenti sul posizionamento di stent in diverse arterie, dalle carotidi alle arterie degli arti inferiori<sup>11</sup>.

Si deve sicuramente a Juan Carlos Parodi (1991) l'idea di trattare un aneurisma dell'aorta addominale per via endovascolare, il quale, dopo vari tentativi iniziati nel 1976, introdusse in aorte umane e con buoni risultati protesi in Dacron solidarizzate ad uno stent di Palmaz<sup>12</sup>.

Oggi, con il miglioramento e lo sviluppo delle tecniche chirurgiche, il trattamento endovascolare (Figura 3) ha acquisito via via sempre più importanza, divenendo una pratica sempre più

diffusamente impiegata e sostituendo in gran parte il tradizionale trattamento eseguito per via laparotomica. Il 70% degli aneurismi dell'aorta addominale, infatti, è trattato oggi mediante EVAR (esclusione endovascolare dell'aorta addominale o endovascular aneurysm repair) data la consistente riduzione della mortalità e morbilità perioperatoria, specialmente nei pazienti ad alto rischio per patologie cardiache e polmonari<sup>1314</sup>.

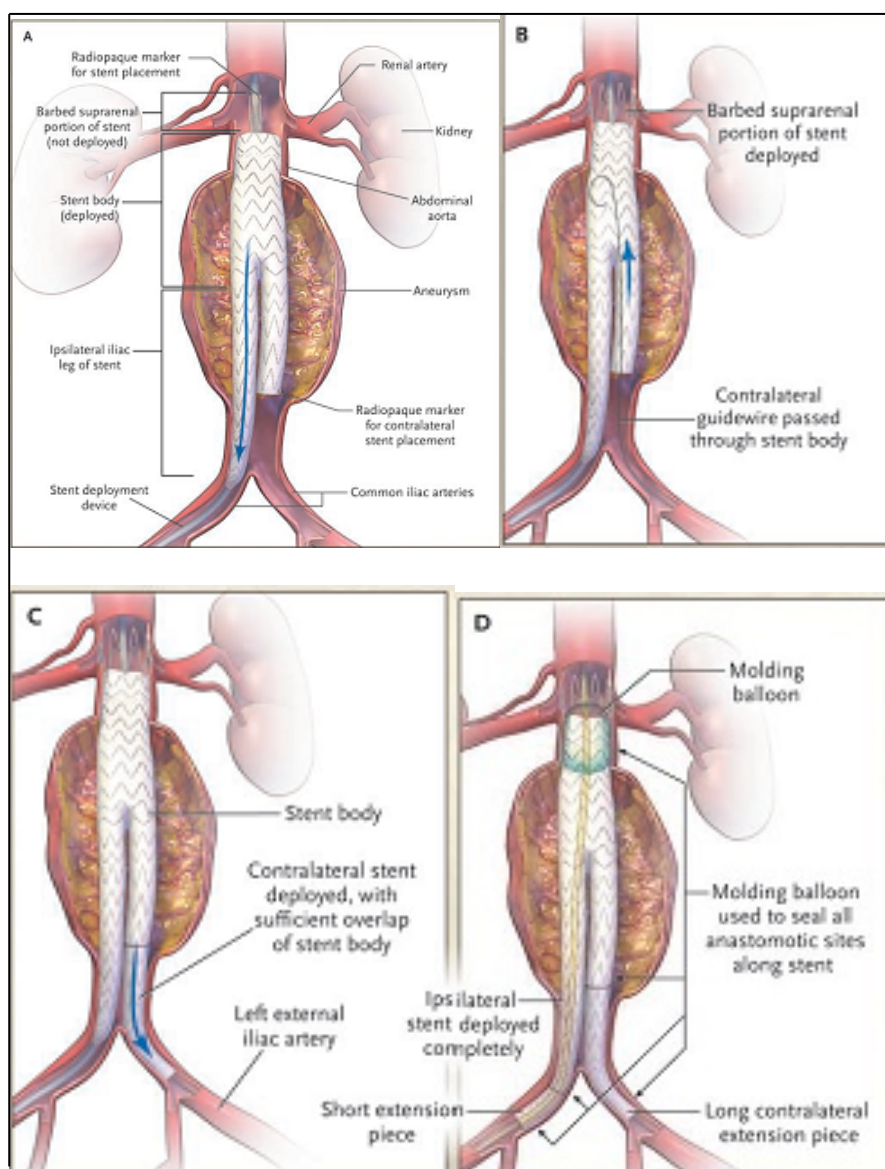


Figura 3: passaggi principali della tecnica EVAR

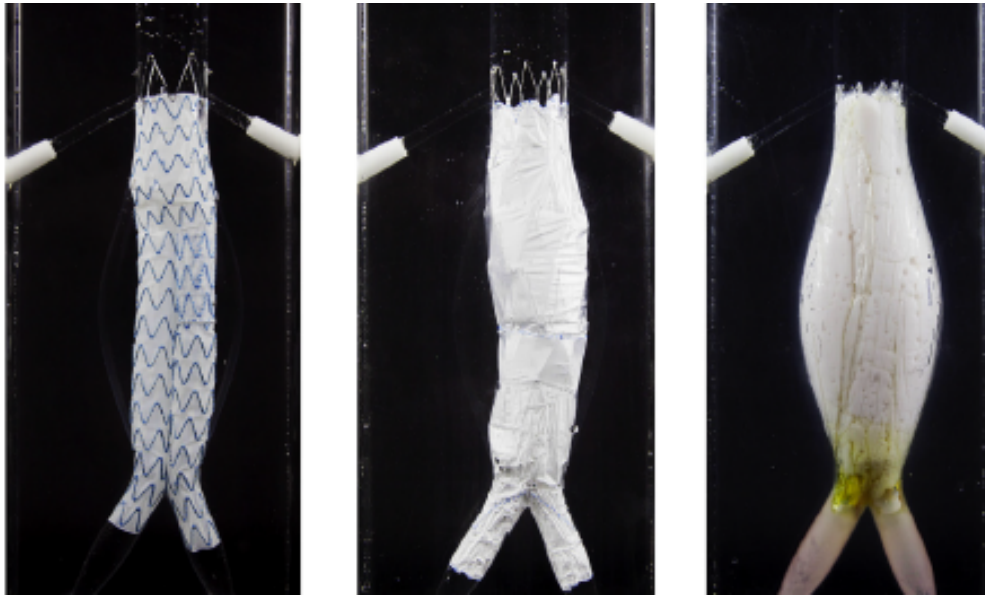


Figura 4: Visualizzazione in vitro di tre diverse tipologie di endoprotesi: la prima da sinistra presenta una posizione intermedia, tra l'emergenza delle arterie renali e la biforcazione aortica nativa, della nuova biforcazione aortica; la seconda rispetta la biforcazione nativa; la terza è l'endoprotesi Nellix che alza la biforcazione appena al di sotto l'emergenza delle arterie renali.

### ***EVAR vs EVAS***

Con l'introduzione della tecnica EVAR, si sono notevolmente ridotti i tassi di mortalità e morbilità correlate alla procedura rispetto alla tecnica chirurgica a cielo aperto di resezione dell'aneurisma e sostituzione con protesi chirurgica<sup>15,16,17</sup>.

Tuttavia, permangono interrogativi per quanto riguarda la durata e l'efficacia a lungo termine della tecnica EVAR per quanto concerne la presenza di endoleak, la crescita dell'aneurisma, la migrazione dell'endograft, la necessità di procedure secondarie e la sorveglianza, nel tempo, con tomografia computerizzata (TC)<sup>15,16,17,18,19,20,21</sup>.

Molti di questi dubbi sono strettamente legati al 'design' delle endoprotesi attualmente disponibili in commercio (Figura 4). Le stesse sono progettate per escludere la sacca



aneurismatica dal flusso sanguigno ad alta pressione mediante una fissazione prossimale e distale dell'endoprotesi. Restando in sede e non trattata, la sacca aneurismatica, potrebbe essere sede, nell'immediato post-operatorio o a distanza, di rifornimenti quindi di endoleak, ovvero di un persistere di flusso di sangue all'interno della stessa. Inoltre, le elevate pressioni all'interno dell'endoprotesi impiantata e la presenza della sacca aneurismatica residua, in sede non trattata, potrebbero causare, nel tempo, la migrazione della protesi stessa<sup>22,23</sup>.

Non tutti i pazienti con aneurisma dell'aorta addominale sono candidati per la riparazione endoluminale a causa delle caratteristiche anatomiche delle zone di atterraggio e 'sealing' prossimale e distale, ovvero del colletto aortico e delle arterie iliache. Nelle istruzioni per l'uso (IFU) di ciascun endoprotesi sono specificate le caratteristiche anatomiche richieste per limitare, al minimo, effetti avversi<sup>24,25,26,27,28</sup>.

Questi requisiti escludono fino al 50% dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale dalla procedura di esclusione endovascolare<sup>29,30</sup>, lasciando l'opzione chirurgica come unica opzione di trattamento.

Pazienti con caratteristiche anatomiche sfavorevoli, come grandi aneurismi aortici e colletti aortici corti e angolati, trattati con tecnica EVAR, hanno risultati peggiori a breve e lungo termine<sup>31,32,33,34</sup>.

L'endoprotesi Nellix®(Endologix, Irvine, California) (Figura 5) è un nuovo dispositivo che è stato progettato per trattare gli aneurismi aorto-iliaci, riempiendo la sacca aneurismatica residua, eliminando così lo spazio potenzialmente a rischio di endoleak, mantenendo il normale flusso agli arti inferiori<sup>35</sup>.

Il flusso sanguigno viene convogliato, subito dopo l'origine dell'arteria renale più bassa, all'interno di due stent di 10 mm di diametro ciascuno supportato, all'interno della sacca aneurismatica, da un' 'endobag' ripiena di polimero. Insieme, queste due sacche, hanno la

funzione di riempire e fare da calco all'aneurisma, da un lato, e fungendo da ancoraggio della protesi, dall'altro, senza la necessità di fissazione prossimale e distale della stessa. Per tale motivo si parla di 'sealing' dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAS) e non più di 'repair'.

Il sistema Nellix® rappresenta una nuova tecnologia di sealing endovascolare dell'aneurisma (EVAS), estremamente diversa dai dispositivi di esclusione endovascolare dell'aneurisma (EVAR) convenzionali, ed è disponibile in commercio in vari paesi dal 2013. Una caratteristica fondamentale che differenzia Nellix® da altri dispositivi endovascolari per AAA è l'uso di un polimero bicomponente solubile in acqua, che viene utilizzato per riempire lo spazio aneurismatico. Durante la procedura di Nellix®, il polimero viene erogato attraverso tubi di riempimento all'interno del catetere fino a raggiungere le EndoBag che circondano gli stent. Il polimero viene introdotto in forma liquida e non appena i componenti vengono miscelati inizia la reticolazione. La completa reticolazione avviene all'interno delle EndoBag 3-5 minuti dopo che è stato completato il riempimento<sup>36</sup>.

Per tale motivo, questo tipo di endoprotesi si prefigge di trattare un maggior numero di pazienti con anatomie favorevoli e non rispetto alle endoprotesi tradizionali<sup>35</sup>.

La maggior parte delle endoprotesi presentano un design modulare biforcuto in cui la fissazione e il sealing vengono garantiti dalla forza radiale nelle zone di atterraggio o dalla fissazione prossimale con uncini.

Il design dello stent può variare per la posizione del 'flow divider', per la presenza o meno di aggancio sovrenale e per la cucitura del tessuto allo stent (esoscheletro o endoscheletro).

La configurazione a doppio lume dopo EVAS, subito sotto l'origine dell'arteria renale più bassa, è diversa da una biforcazione anatomica o una biforcazione post-EVAR che presenta una graduale riduzione del lume del vaso o dello stent che porta il sangue verso gli arti inferiori<sup>37</sup>. Per

sigillare l'aneurisma, il sangue è costretto a fluire rapidamente dentro due stent da 10 mm appena sotto le arterie renali (Figura 6).

Questa differenza nella progettazione dell'endoprotesi Nellix® può avere diverse implicazioni per quanto riguarda il flusso nell'aorta e nei suoi rami prossimali e distali, se confrontati con le endoprotesi modulari standard.

In particolare, si può ipotizzare che questo trasferimento verso l'alto della biforcazione aortica potrebbe indurre una modifica dei modelli di flusso renale e regioni iliache.

Un'area di potenziale discrepanza tra il lume nativo dell'aorta e gli stent dell'endoprotesi Nellix® possono provocare turbolenze di flusso al passaggio dal lume vero aortico agli stent e viceversa dagli stent al lume vero delle arterie iliache comuni (CIA).

Inoltre, la transizione dall'aorta ai due stent da 10 mm dopo EVAS, può aumentare la resistenza vascolare, lo stress da taglio a parete (WSS) e la velocità nei rami renali.

Il WSS è definito come la forza per unità di area che agisce parallelamente alla parete del vaso a causa del gradiente di velocità locale. Un basso WSS è associato con l'aterosclerosi<sup>38,39</sup> e, quindi, con eventi aterotrombotici<sup>40,41</sup> e può verificarsi dove sono presenti turbolenze.

È considerato basso un WSS <1 Pa per le arterie in vivo<sup>42,43</sup>, tuttavia, solo grandezze estremamente basse (cioè  $10^{-2}$  Pa) sono associate allo sviluppo di aterosclerosi e coagulazione del sangue<sup>44</sup>.

Inoltre, i cambiamenti direzionali di WSS durante l'intero ciclo cardiaco (cioè oscillazioni periodiche in WSS) può essere trovato nelle aree di turbolenza e sono stati anche associati con sviluppo di aterosclerosi<sup>45</sup>. Un elevato 'shear' (> 5000 s<sup>-1</sup>), riferito al gradiente di velocità del flusso locale vicino alla parete del vaso, è associata con la trombosi acuta<sup>46</sup>.

Lo studio si concentra sugli effetti fluidodinamici di una configurazione a doppio lume dell'aorta addominale dopo EVAS, in particolare, sul variare di pressione, velocità e WSS in una simulazione numerica ricavata da geometrie realistiche.

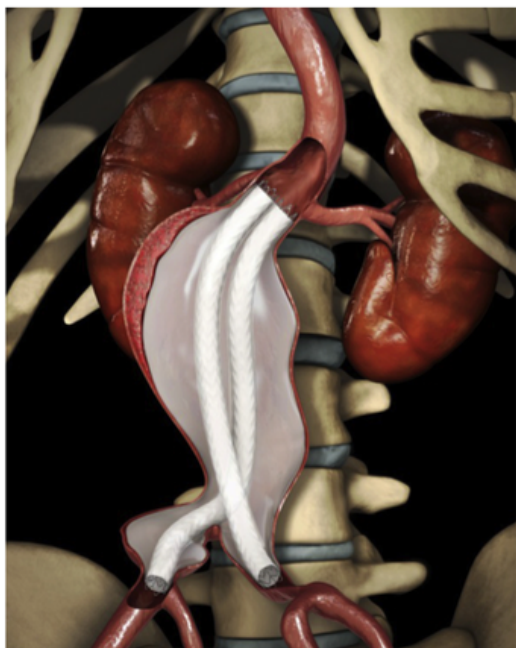


Figura 5: Endoprotesi Nellix®

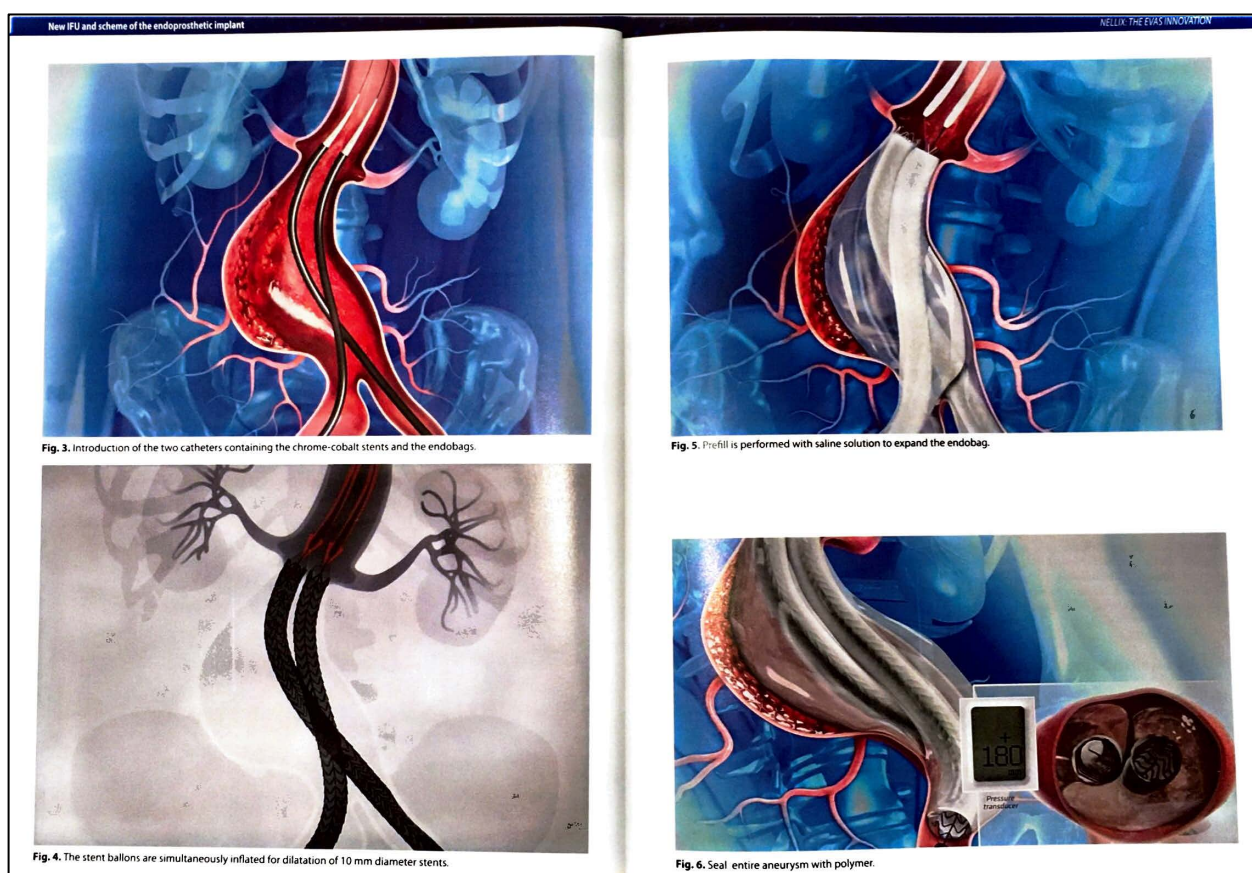


Figura 6: passaggi principali tecnica EVAS.

## MATERIALE E METODI

Nel presente studio sono stati raccolti i dati, clinici e strumentali, di tutti i pazienti trattati per aneurisma dell'aorta addominale sottorenale mediante tecnica EVAS, tra Settembre 2014 e Luglio 2017 presso il Dipartimento di Chirurgia Vascolare dell'Ospedale Sant'Andrea- Università di Roma "La Sapienza".

Le possibili variabili preoperatorie, intraoperatoria e postoperatoria sono state analizzate per valutare i risultati di questa nuova tecnica di trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale.

Le variabili preoperatorie considerano le caratteristiche anatomiche. I dati intraoperatori comprendono i dettagli tecnici relativi alla procedura chirurgica, mentre i dati postoperatori tengono conto tutti gli eventi clinici nel periodo perioperatorio e di follow-up.

Sono stati calcolati gli indici di resistenza renale pre e post-impianto e a distanza di 12 mesi in tutti i pazienti trattati mediante esame EcocolorDoppler.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame angio-TC preliminare per la valutazione della fattibilità anatomica del trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale mediante tecnica EVAS.

Il programma di follow-up seguito dopo la dimissione consiste in un controllo TC a 3 mesi e ad un anno in assenza di complicanze e controllo mediante EcocolorDoppler a 3, 6 e 12 mesi per il primo anno poi controlli annuali se le condizioni clinico–strumentali risultano stabili.

Mediante ricostruzione 3D con sistema Osirix©(Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland) degli esami angio-TC pre e post-operatori saranno analizzate le anatomie e le possibili modificazioni delle geometrie nelle sedi di atterraggio prossimale e distale. A tal proposito, i punti di misurazione, nello specifico, sono l'aorta sotto l'emergenza dell'arteria renale più bassa prossimalmente e distalmente l'atterraggio iliaco bilaterale. In base a questi punti è stato calcolato l'indice di tortuosità (IT) aorto-iliaco bilateralmente secondo la seguente formula:  $IT_{ao-iliaco} = \frac{\text{centerline aorto-iliaca}}{\text{linea retta che congiunge il punto di misurazione aortico sottorenale e il punto di misurazione iliaco in corrispondenza della biforcazione iliaca}}$  (Figura7).

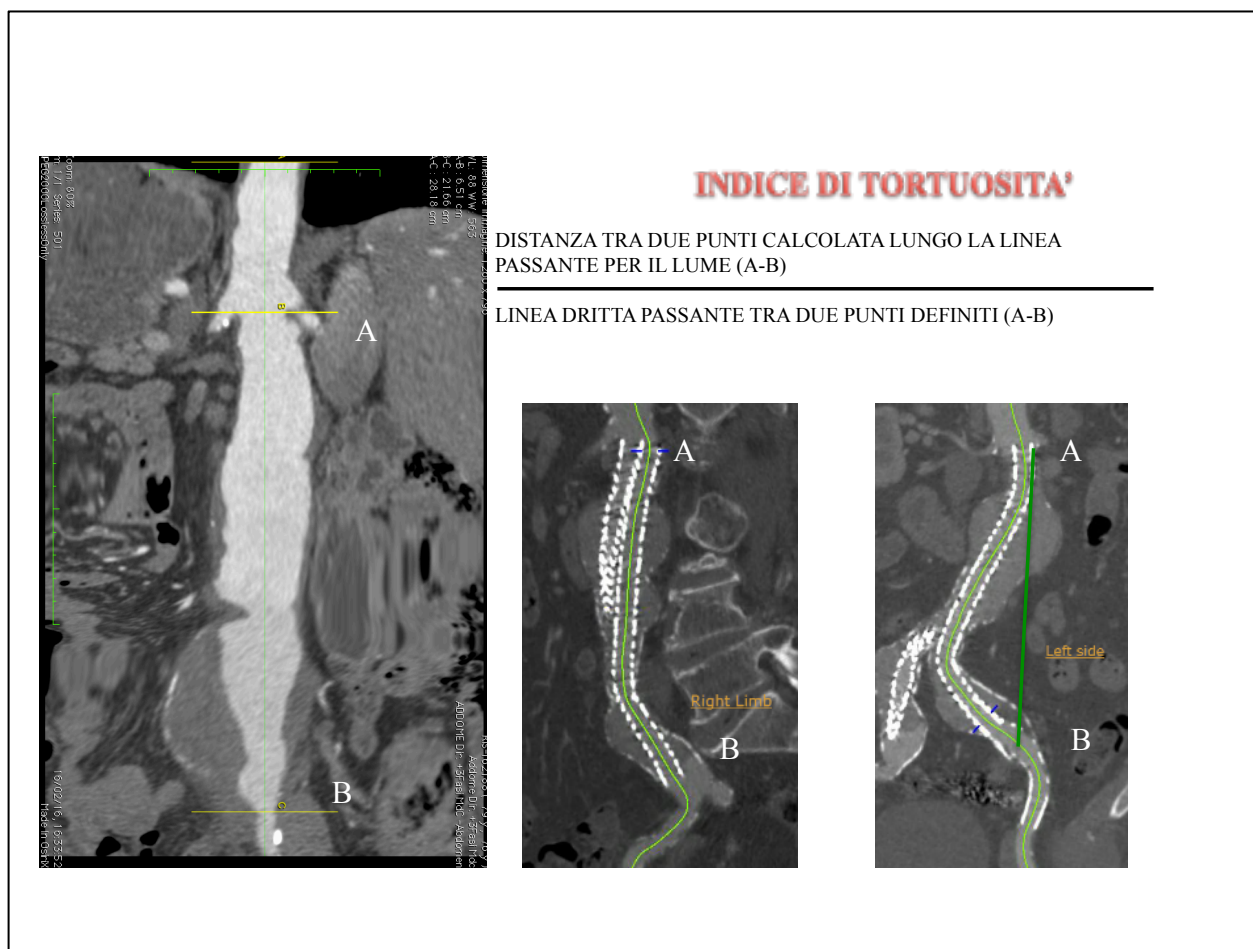


Figura 7: calcolo Indice di Tortuosità.

Le stime di pressione, velocità del sangue e WSS, in diverse regioni dell'aorta addominale, sono state simulate dopo EVAS utilizzando metodi di fluidodinamica computazionale convalidati (CFD).

Per tali simulazioni è stato utilizzato il programma SimVascular Simulation<sup>47,48</sup> che risolve il sistema di equazioni di Navier-Stokes tridimensionale incomprimibile in un dominio arbitrario, generalmente un modello vascolare ricostruito da immagini di TC, con un metodo agli elementi finiti che permette di conciliare l'accuratezza del calcolo (necessaria in queste condizioni) con la flessibilità dal punto di vista geometrico.

Il programma è composto da diverse parti che si dividono in tre sezioni principali: il presolver (svPre) utile per preparare la simulazione, il solutore vero e proprio o Flowsolver (svSolver), e il Postsolver utile per analizzare i dati (svPost).

La fase di preparazione della simulazione parte dalle immagini ottenute dalla Tomografia Computerizzata (TC). Importate le immagini è necessario riconoscere il tratto vascolare oggetto dello studio. Attraverso il programma SimVascular è possibile ottenere la geometria in oggetto attraverso alcuni passi ben definiti che ci permettono di procedere alla segmentazione delle immagini, ovvero di ripartire le immagini in regioni significative. Infine è possibile ottenere un modello solido dalle informazioni che abbiamo ottenuto dalla segmentazione. SimVascular permette di ottenere sia una segmentazione 3D che 2D. Si è deciso di utilizzare quest'ultima, essendo più stabile nello sviluppo del programma da parte dei programmatori.

Questa fase si compone di diversi passi: creare un percorso che identifica l'asse del vaso che stiamo considerando, individuare le sezioni del vaso lungo l'asse precedentemente identificato, unire le varie sezioni individuate lungo l'asse, unire i diversi rami del sistema vascolare in esame, raccordare le varie parti in un unico modello solido.

Il primo passo consiste nell'individuare la porzione di sistema vascolare di interesse e definire una serie di punti che compongono il centro dei vasi lungo tutti i vasi stessi. Una volta ottenuti uno o più percorsi che identificano i centri dei vasi si può procedere all'identificazione delle sezioni dei vasi sanguigni lungo le linee che abbiamo appena identificato. In questo passo si procede a riconoscere il contorno di ogni vaso sanguigno su piani che sono normali alle linee che identificano i centri del vaso stesso. A seconda della bontà delle immagini TC è possibile



procedere ad una identificazione automatica che qualora non fosse sufficientemente accurata può essere utilizzata come base di partenza per l'identificazione manuale.

A questo punto è possibile effettuare un test sulla veridicità del lavoro fatto fino a questo passo. In particolare si SimVascular permette di effettuare una sorta di creazione del modello solido preventivo in modo da poter controllare che l'identificazione dell'asse dei vasi sanguigni e la successiva segmentazione sia sufficientemente accurata. Questo passaggio è molto importante, poiché permette di rendere più efficiente l'intero procedimento, essendo la creazione del modello vero e proprio, un'operazione particolarmente onerosa dal punto di vista temporale.

In questa fase bisogna controllare che:

1. le linee che abbiamo utilizzato per identificare i vasi abbiano un andamento regolare e senza spigoli. Inoltre nelle zone in cui due vasi si sovrappongono anche le linee dei centri devono sovrapporsi.
2. le sezioni individuate dalla segmentazione siano ragionevolmente distanti tra loro. In particolare vi è una distanza ottima al di sopra della quale il solido non riproduce adeguatamente il vaso sanguigno al di sotto del quale il solido ottenuto è molto irregolare e quindi dare problemi nella simulazione stessa.
3. la transizione tra due vasi sanguigni deve essere regolare, in particolare la sezione di una diramazione deve essere totalmente contenuta della sezione del vaso da cui proviene.

Se queste tre condizioni sono rispettate, è possibile procedere alla creazione del modello solido che sarà poi il dominio all'interno del quale si risolveranno le equazioni di Navier-Stokes.

Una volta creato il modello solido, abbiamo a disposizione il dominio e si procede alla preparazione della simulazione stessa.

SimVascular, partendo dalla geometria utilizza TetGen<sup>49</sup>, che è un software open source che genera griglie di calcolo, basandosi su triangolazione 3D Delaunay. E' possibile non solo generare griglie uniformi in tutto il dominio di calcolo, ma anche griglie con diverso grado di risoluzione (dimensione tipica delle celle di calcolo), a seconda delle caratteristiche della geometria e del grado di complicazione della stessa. Per un trattamento più accurato delle pareti, è possibile predisporre uno o più strati regolari in corrispondenza delle pareti, che permettono una soluzione più accurata delle equazioni che descrivono il flusso.

Una volta creata la griglia di calcolo, bisogna imporre le condizioni al contorno sulle superfici che delimitano il modello solido. Sulle pareti dei vasi si possono imporre due condizioni principali: pareti rigide (utilizzate in questo lavoro), che corrisponde ad avere velocità nulla in corrispondenza delle pareti, e le pareti non rigide, che necessitano la conoscenza delle caratteristiche fisiche delle pareti dei vasi e quindi dell'endotelio.

Sulla superficie di ingresso si può imporre un profilo di velocità ben preciso, con la portata desiderata che, all'occorrenza, può essere variabile nel tempo per riprodurre il flusso sanguigno variabile indotto dal battito cardiaco. Per quanto riguarda le sezioni di uscita, le condizioni al contorno devono essere tali da simulare l'impedenza del sistema circolatorio a valle della sezione considerata. A questo scopo esistono diverse tipologie di condizioni al contorno:

1. Condizione al contorno di Resistenza: viene prescritta una relazione tra la portata e la pressione del tipo  $p = p_0 + R Q$ , dove  $R$  è un parametro di resistenza che caratterizza il sistema circolatorio a valle della sezione di uscita,  $p$  è la pressione all'uscita,  $Q$  è la portata di fluido che attraversa la sezione e  $p_0$  è la pressione che si vuole imporre all'uscita.
2. Condizione al contorno di Impedenza: la relazione prescritta in questo caso è più complessa e coinvolge la trasformata di Fourier dell'impedenza del sistema circolatorio a valle della sezione

considerata, dove  $p$  e  $p_0$  sono la pressione prescritta e quella desiderata,  $Q$  è la portata attraverso la sezione considerata,  $T$  è il periodo del ciclo cardiaco. Il punto cruciale in questa condizione è una corretta descrizione della funzione di impedenza  $Z$ .

3. Condizione al contorno RCR (Resistenza, Capacità, Resistenza): la presenza del sistema circolatorio a valle della sezione di uscita è modellato con un circuito formato da una resistenza con in serie, un'altra resistenza e un condensatore in parallelo.

4. Condizione al contorno delle coronarie: simula cosa accade all'uscita dal sistema coronarico

Una volta impostati i parametri della simulazione: numero di passi temporali, passo di integrazione, tipi di dati che si vogliono ottenere come risultati, è possibile far partire la simulazione.

L'analisi dei dati è condotta attraverso programmi in-house implementati nel visualizzatore di dati open-source denominato Paraview<sup>5051</sup>.

## **RISULTATI**

Presso la UOC di Chirurgia Vascolare Dell'Ospedale Sant'Andrea 28 pazienti (3 donne, 25 uomini), da Settembre 2014 ad Luglio 2017, di età media 72 anni (range compreso tra 60 e 84 anni) sono stati sottoposti ad impianto di endoprotesi Nellix® per patologia aneurismatica sottorenale. Sono stati trattati 21 (75%) aneurismi coinvolgenti l'aorta addominale sottorenale, 5 (17.8%) aneurismi aortobisiliaci ed 2 (7%) iliaco isolato. Il diametro medio degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale trattati è di 51.8 mm (66-37mm), quello dell'aneurisma iliaco isolato è di 32mm.

I pazienti sono stati dimessi con terapia antiaggregante (7 in mono antiaggregazione e 21 in doppia antiaggregazione).

Il follow-up medio è di 26 mesi.

Il successo tecnico ottenuto è del 100%.

La misurazione degli indici di resistenza renale pre e post-impianto non ha mostrato modificazioni nell'immediato perioperatorio.

Le complicanze osservate sono principalmente di due tipi. Il primo tipo riguarda 2 endoleak di tipo I, uno nell'immediato post-operatorio trattato mediante embolizzazione con spirali.

Nell'altro caso di endoleak di tipo I a 13 mesi di follow-up (Figura 8), è stata documentata un'evoluzione aneurismatica del colletto prossimale pararenale con conseguente disappaiamento dei moduli endoprotetici, che ha necessitato di espianto dell'endoprotesi (Figura 9) e sostituzione con preotesi aorto-bisiliaca chirurgica.

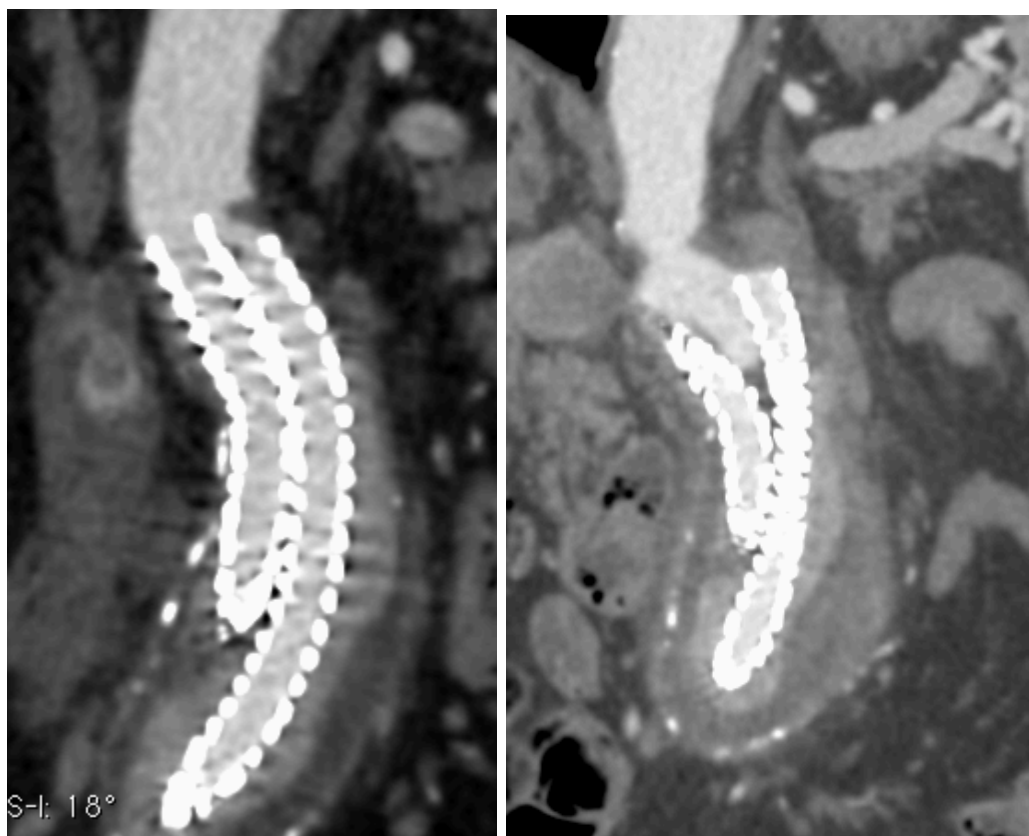


Figura 8: A sinistra: controllo angio-TC post-impianto a 3 mesi mostra buon posizionamento dell'endoprotesi. A destra: controllo angio-TC a 13 mesi mostra la comparsa di endoleak di tipo I e migrazione degli stent.

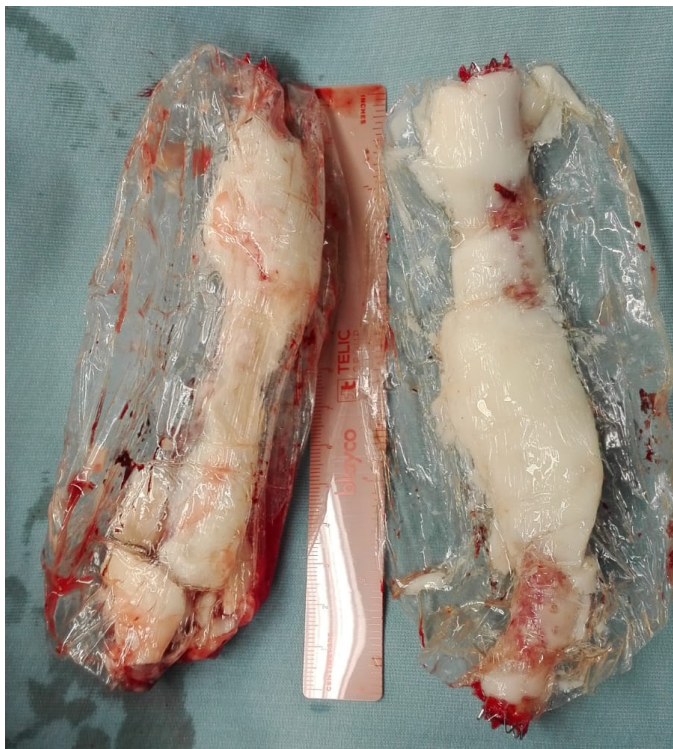


Figura 9: Endoprotesi Nellix espantata.

Il secondo tipo di complicanze, invece, è caratterizzato da 6 (21%) ischemie acute degli arti inferiori, delle quali 2 bilaterali, per un totale di 8 assi femoro-popliteo-tibiali coinvolti.

La presentazione clinica variava dalla comparsa di parestesie a livello di gamba fino a dolore improvviso con comparsa di claudicatio a breve autonomia, verificatesi tra la decima giornata postoperatoria e il 13 mese di follow up. 2 pazienti seguivano terapia monoantiaggregante e 4 terapia con doppia antiaggregazione.

Il quadro strumentale ecocolorDoppler e angiografico mostrava tutti quadri diversi: 1 trombosi segmentaria dell'arteria femorale superficiale (AFS) monolaterale, 1 trombosi segmentaria vasi

tibiali bilaterale, 1 trombosi segmentaria arteria femorale profonda (AFP) dx tronco tibio-peroniero (TTP) e arteria tibiale anteriore (ATA) sx, 1 trombosi segmentaria vasi tibiali monolaterale, 1 trombosi quasi completa dell'AFS III distale, poplitea ed occlusione TTP dx, 1 trombosi AFS e ATA sx.

Degli 8 distretti femoro-popliteo-tibiali interessati, 5 erano stati sottoposti a preparazione chirurgica dell'arteria femorale comune e 3 ad accesso percutaneo.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento fibrinolitico (durata media 3.5 giorni, range compreso tra 1 e 7 giorni), solo 1 paziente, il primo osservato, è stato sottoposto ad intervento di PTA e Stenting dell'arteria femorale superficiale, preliminarmente al trattamento fibrinolitico, per il sospetto di trombosi su placca nota già al momento dell'intervento; 1 paziente è stato sottoposto, per la incompleta risoluzione del quadro, a rivascolarizzazione mediante catetere per tromboaspirazione Penumbra e PTA dell'arteria tibiale anteriore.

I controlli AngioTc a 3 mesi ed Ecografici a 6 e 12 mesi hanno dimostrato la completa pervietà delle protesi Nellix®.

La ricostruzione 3D delle TC post-operatorie, mediante sistema Osirix©, dei 28 casi trattati (complicati e non) è stata eseguita ed è stato calcolato l'indice di tortuosità (IT) aorto-iliaco bilateralmente secondo la seguente formula:  $IT_{ao-iliaco} = \frac{\text{centerline aorto-iliaca}}{\text{linea retta che congiunge il punto di misurazione aortico sottorenale e il punto di misurazione iliaco in corrispondenza della biforcazione iliaca}}$ .

La misurazione dell'IT aorto-iliaco sn pre e post-impianto ha evidenziato una variazione statisticamente significativa, IT medio sn pre 1,20 (1,04-1,45) e post 1,12 (1,02-1,43)  $p= 0,005$ .

La variazione dell'IT aorto-iliaco dx ha evidenziato una variazione tuttavia non statisticamente significativa, IT medio dx pre 1,16 (1,03-1,32) e post 1,12 (1,03-1,24)  $p= 0,01$ . Degli 8 assi

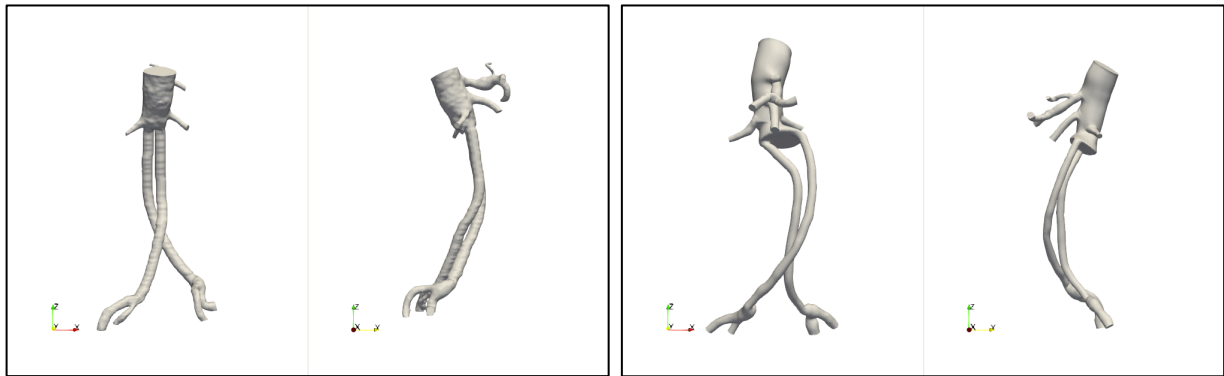
femoro-popliteo-tibiali che hanno manifestato segni di ischemia acuta nel FU, in 5 casi era coinvolto l'arto inferiore sinistro.

Sono stati ricalcolati gli Indici di Resistenza Renale (IR) a distanza di 12 mesi dall'impianto con modificazioni statisticamente significative e sensibile aumento degli indici a distanza:

IR medio dx preoperatorio 0,5 (0,4-0,8) e postoperatorio a 12 mesi 1,5 (1,0-1,8)  $p=0.0001$

IR medio sn preoperatorio 0,7 (0,5-0,8) e postoperatorio a 12 mesi 1,3(1,3-1,8)  $p=0.0002$

Grazie alla collaborazione con un gruppo di ingegneri aerospaziali dell'università La Sapienza, sono state portate a termine le simulazioni ottenute utilizzando metodi di fluidodinamica computazionale convalidati. Nello specifico, per lo studio in vivo di pressione, velocità e WWS, sono state utilizzate due geometrie. La prima riguarda quella di un caso trattato mediante endoprotesi Nellix correttamente posizionata in assenza di complicanze (Caso A). La seconda, riguarda il caso precedentemente descritto, in cui a 13 mesi di FU si è documentata la comparsa di endoleak di tipo I con conseguente disappaiamento e migrazione dei moduli endoprotesici (Caso B). L'obiettivo è stato quello di capire se particolari condizioni fluidodinamiche abbiano indotto questa migrazione. La figura 10 riporta due viste, una posteriore e una laterale, per ogni caso analizzato. Dalla figura si nota può notare l'ampio spazio che vi è fra i due condotti nel caso B (figure in basso) rispetto al caso A (figure in alto), creando una zona a fondo cieco tra i due stent della protesi. Bisogna notare che nella presente geometria del caso B vi è una sorta di parte piana normale al flusso tra i due rami della protesi che nella realtà nella TC si presenta come una sacca. Si ritiene comunque che questa lieve differenza, che verrà curata nelle simulazioni successive, non induca sostanziali modifiche nei risultati che si andranno a descrivere.



Caso A

Caso B

Figura 10: Vista posteriore e laterale della geometria utilizzata per le simulazioni della protesi Nellix®.

Alla sezione di ingresso, vedi figura 11, si impone un portata periodica che riproduce il flusso indotto dal battito cardiaco, Il profilo di velocità in questa sezione è il profilo di Womersley<sup>47</sup>, che è la soluzione analitica di un flusso pulsatile laminare. Nelle sezioni di uscita si è utilizzata la condizione RCR di cui si è parlato nei capitoli precedenti. Le pareti del vaso e della protesi sono considerate rigide.



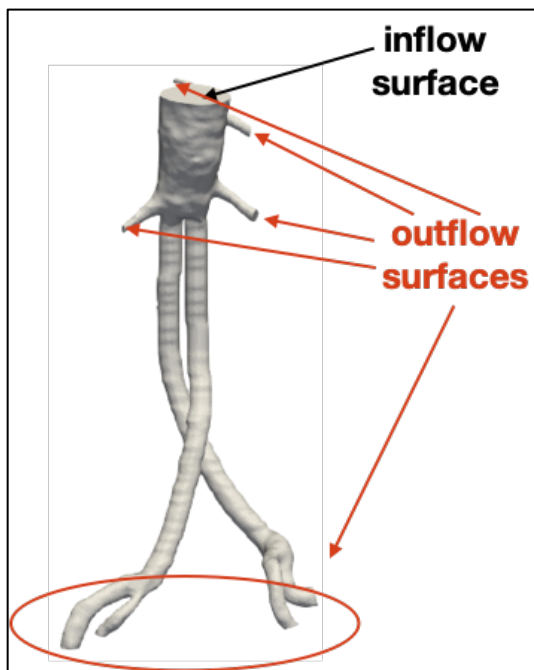


Figura 11: Geometria utilizzata per le simulazioni della protesi Nellix®, caso A.

In rosso sono indicate le sezioni di uscita, in nero la sezione di ingresso.

In entrambi i casi sono state utilizzate 3.5 milioni di celle. Per entrambe le simulazioni, dopo un transitorio di circa 4 cicli cardiaci, si è provveduto al salvataggio dei campi fluidodinamici per entrambe le simulazioni di ulteriori 4 cicli cardiaci in un tempo di circa 24 ore su un computer con 8 core fisici.

La figura 12 riporta l'andamento della velocità e della pressione al variare del tempo nei 4 cicli cardiaci che si sono presi in considerazione. Già dal confronto di queste grandezze medie, si possono evincere le prime differenze tra i due casi. Infatti, si può notare come il profilo di velocità, abbia una forma sostanzialmente simile tra i due casi ma i valori di velocità che si raggiungono nel caso A sono più grandi rispetto al caso B a causa della forma particolare dell'imbocco dei due stent della protesi (ovvero la parete perpendicolare alla direzione del flusso). Per quanto riguarda la pressione, nel caso B i valori variano in un intervallo più ristretto

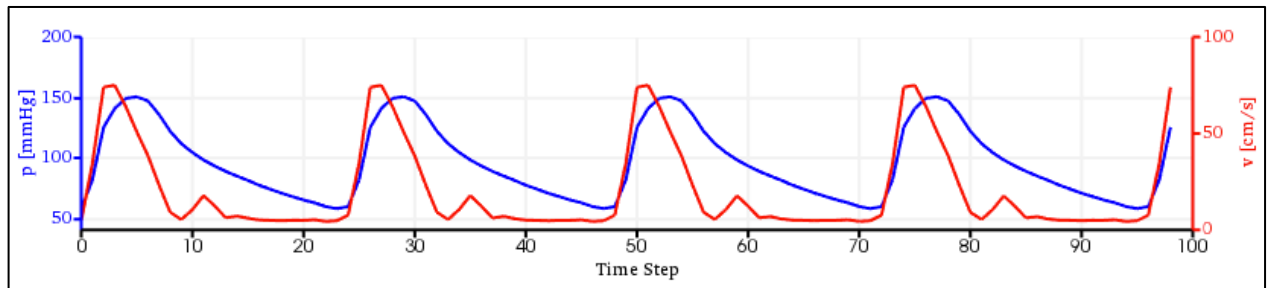
in modo che la minima è più alta rispetto al caso A e la massima è più bassa. Inoltre anche la variazione nel tempo è significativamente differente poiché nel caso B la pressione massima, intorno a 120 mmHg, caratterizza quasi l'intero ciclo cardiaco.

Analizzando più in dettaglio il campo fluidodinamico si descriverà il comportamento del fluido in tre particolari istanti: in corrispondenza della pressione massima,  $p_{max}$ , della pressione minima,  $p_{min}$ , e della pressione media, definita come  $p_{med} = p_{min} + (p_{max} + p_{min})/3$ . In figura 13 sono riportate le velocità su un piano perpendicolare alla direzione laterale, che permette di osservare l'intensità del flusso e la sua struttura, in aggiunta sono riportate le linee di corrente (in nero) per fornire un'idea della struttura tridimensionale del flusso. Nel caso A, alla massima pressione (prima riga, colonna sinistra), il flusso risulta avere la velocità più alta rispetto agli altri istanti (pressione media  $p_{med}$  e minima  $p_{min}$ ), in accordo con il fatto che questa è la fase del ciclo cardiaco in cui il miocardio spinge il sangue nel sistema circolatorio. Inoltre, si può osservare che le linee di corrente sono allineate e ordinate in tutti i vasi presi, in particolare nel tratto di aorta considerato e nei due stent. Nella regione posteriore dell'aorta si osserva una piccola zona di ricircolo indotta dalla presenza di una sacca creatasi in corrispondenza della parte iniziale della protesi, che comunque sembra influenzare marginalmente il flusso principale. Per quanto riguarda il caso B, alla stessa pressione (prima riga, colonna destra), la velocità assume lo stesso valore rispetto al caso A, ma delle differenze si osservano nella struttura del flusso. La zona di ricircolo nella parte posteriore non è più presente, ma vi è una regione di ricircolo e turbolenza in corrispondenza della parete perpendicolare al flusso. Nel tratto di aorta considerato le linee di corrente appaiono comunque ordinate, mentre in uno dei due stent della protesi, ovvero in quello migrato, il flusso risulta meno ordinato con un andamento a spirale, indotto dalla posizione del suddetto stent rispetto all'aorta.

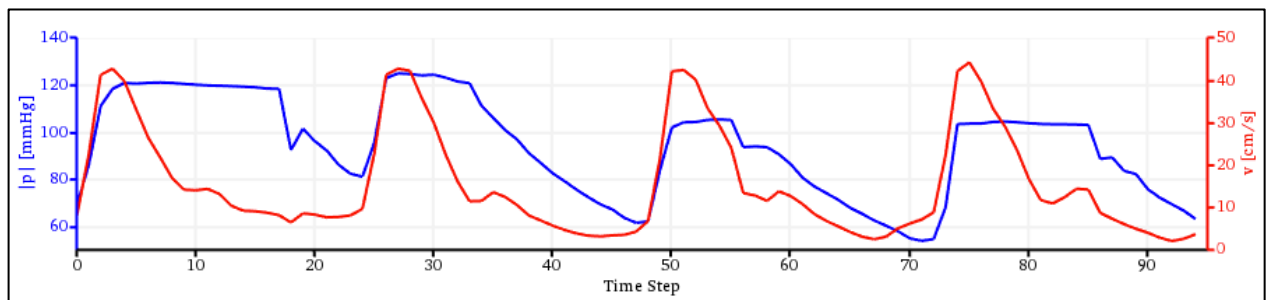
Analizzando il campo fluidodinamico in corrispondenza della pressione media e minima, lo scenario cambia completamente. Le velocità in gioco sono di un ordine di grandezza minori, la struttura tridimensionale del flusso appare molto disordinata e caotica con ampie zone di flusso contro corrente specialmente nell'aorta dove i valori di velocità sono più bassi. Negli stent, in entrambi i casi, le velocità sono maggiori, essendo la sezione di passaggio più piccola della sezione dell'aorta, e il flusso appare meno disordinato rispetto a quello a monte. La figura 14 riporta le pressioni sulle pareti dei due casi A e B, agli stessi valori di pressione considerati in figura 13. Poiché siamo interessati all'effetto del campo fluidodinamico sulla posizione della protesi, si concentra l'attenzione sulla porzione di superficie che coinvolge la parte posteriore e la regione in cui si posizionano i due stent della protesi prossimalmente in aorta (vista posteriore-inferiore). Come atteso, l'istante in cui si registra la pressione media massima è quello più oneroso per le pareti del vaso, poiché si esplica la pressione maggiore su di esse. Nonostante non si abbiano sostanziali variazioni di pressione lungo le pareti, sotto il 5%, il massimo di pressione si ha sempre in corrispondenza del lembo di superficie che tra i due stent della protesi, dove è presente il polimero, e questo potrebbe essere una causa della dislocazione di uno dei due rami. Inoltre nel caso B, il suddetto massimo, insiste per un tempo a volte superiore alla metà della durata del ciclo cardiaco. Quest'ultimo ha un effetto instabile sulla separazione dei due stent, avendo un effetto amplificatore della stessa.

Un'altra grandezza che ha effetto sull'endotelio e sul suo comportamento fisico-chimico, e che può avere effetto sulla dislocazione degli stent della protesi è lo sforzo di taglio sulle pareti dei vasi. In figura 15 si riporta l'andamento dello sforzo di taglio sulla superficie dei vasi sanguigni utilizzando la stessa vista della figura 14. Lo sforzo di taglio assume valori di tre ordini di grandezza inferiori rispetto alla pressione, quindi, il loro effetto dal punto di vista meccanico, risulta essere marginale. Nondimeno si osservano forti variazioni degli sforzi di taglio in

corrispondenza dell'ingresso ai due rami della protesi, che potrebbero avere un effetto significativo sull'endotelio e la sua funzionalità fisico-chimica.



**Caso A**



**Caso B**

Figura 12: Variazione della pressione e della velocità media sulla sezione di ingresso in funzione del tempo.

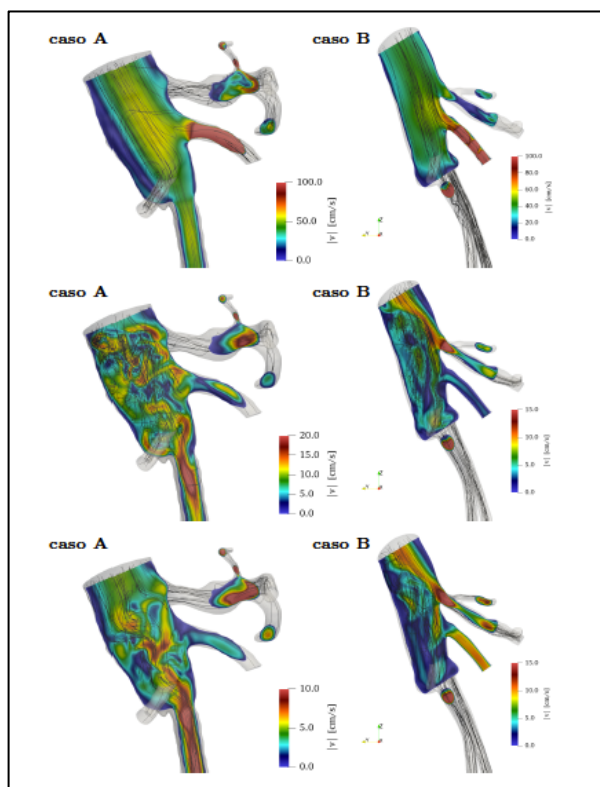


Figura 13: Piano laterale che riporta l'intensità della velocità per il caso A (colonna di sinistra) e per il caso B (colonna di destra), alla pressione massima (prima riga), alla pressione media (seconda riga) e alla pressione minima (terza riga). Le linee di corrente sono riportate in nero.

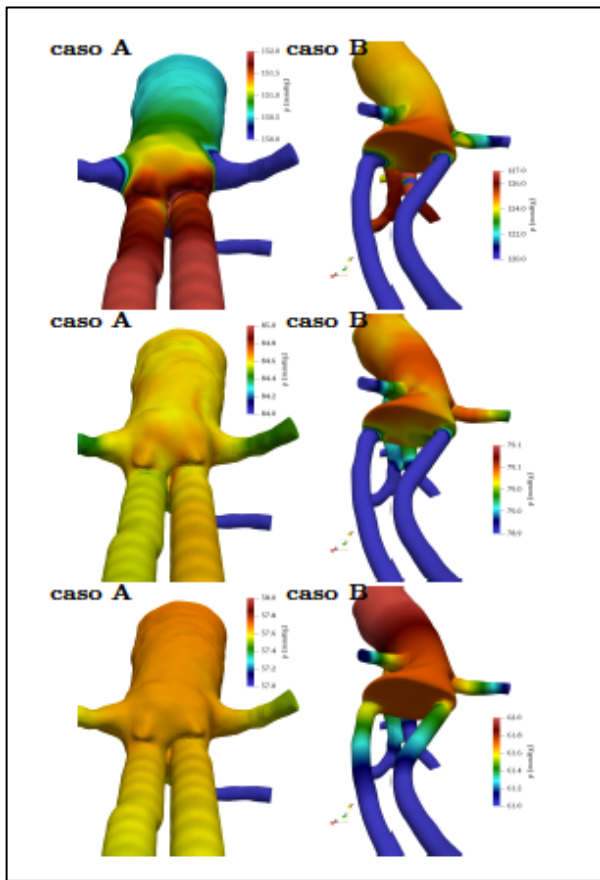


Figura 14: Pressione sulle pareti del tratto di sistema circolatorio considerato per il caso A (colonna di sinistra) e per il caso B (colonna di destra), alla pressione massima (prima riga), alla pressione media (seconda riga) e alla pressione minima (terza riga).

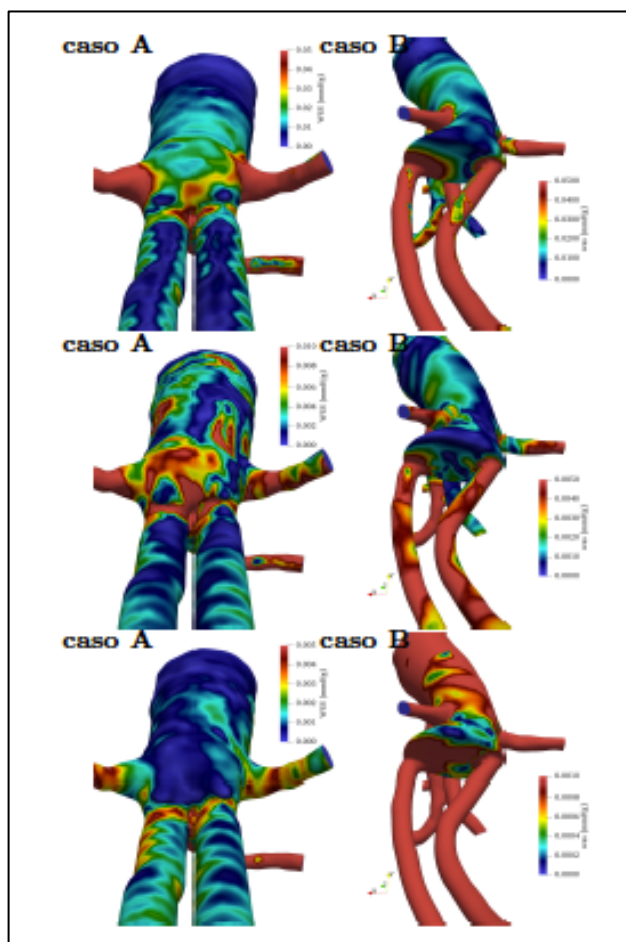


Figura 15: Sforzo di taglio sulle pareti del tratto di sistema circolatorio considerato per il caso A (colonna di sinistra) e per il caso B (colonna di destra), alla pressione massima (prima riga), alla pressione media (seconda riga) e alla pressione minima (terza riga).

## **DISCUSSIONE**

Il presente studio evidenzia, una possibile correlazione tra la morfologia aorto-iliaca e le complicanze post-impianto.

L'utilizzo di due stent separati supportati da endobag ripiene di polimero costituisce una nuova strategia di trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale. Tuttavia scarsi sono i risultati a distanza di questa innovativa tecnica che introduce sostanziali variazioni della geometria aortica in termini di scarsa conformabilità, dovuta alla presenza del polimero, e posizione della biforcazione aortica.

Come in caso di EVAR, la tortuosità aorto-iliaca, potrebbe essere correlata ad un maggiore rischio di complicanze immediate e a distanza<sup>52</sup>. Infatti, il calcolo degli indici di tortuosità, prima e dopo il trattamento, ha evidenziato un cambiamento bilaterale di geometria aorto-iliaca, tuttavia, una variazione statisticamente significativa è stata dimostrata per il solo asse sinistro, coinvolto nel 62% delle complicanze ischemiche a carico degli arti inferiori.

Sebbene in letteratura venga considerato elevato, e quindi a maggior rischio di complicanze, un indice di tortuosità  $> 1,6$ <sup>53</sup> in caso di EVAR, nel presente studio le complicanze riportate si associano a valori inferiori. Questo risultato potrebbe associarsi ad una maggiore rigidità e quindi, minore conformabilità, dell'endoprotesi Nellix® dovuta alla presenza del polimero solidificato all'interno delle endobag.

Altra possibile causa delle complicanze ischemiche riportate, nell'immediato post-operatorio e a distanza nel follow-up, potrebbe essere la conformazione distale dell'endoprotesi Nellix®. Nel dettaglio, le endobag a livello distale degli stent non è fissata agli stent, permettendo così una risalita delle stesse in relazione ai diametri da riempire con il polimero. Questa situazione comporta la presenza di una zona distale di scarso sealing, non quantificabile, da parte dell'endobag che lascerebbe lo stent 'fluttuare' all'interno di un vaso di dimensioni maggiori a



volte anche aneurismatico. Questa situazione potrebbe, verosimilmente, essere una delle possibili cause delle complicanze ischemiche distali, in cui turbolenze nella zona di atterraggio distale favoriscono la formazione di trombo che può dare embolie distali.

L'innalzamento della biforcazione aortica fin sotto l'emergenza delle arterie renali può essere causa di alterazioni di flusso in quest'ultime. Infatti, come già riportato da uno studio *in vitro*<sup>37</sup>, la velocità di flusso all'interno delle arterie renali è più alta nel post-impianto. Nel presente studio sono stati misurati gli indici di resistenza renale pre-impianto, nell'immediato post-operatorio e a distanza di un anno. I valori ottenuti mostrano un incremento statisticamente significativo a distanza di 12 mesi, con valori raddoppiati rispetto a quelli di partenza, in nessun caso, tuttavia, si è riscontrato un incremento dei valori di creatinina significativo, sia dal punto di vista statistico che dal punto di vista di indicatore di insufficienza renale.

La transizione del flusso dal lume aortico ai 2 stent causa un'area di 'mismatch' tra il lume aortico e questi stent e una sorta di cul-de-sac (Figura 16) può formarsi tra le arterie renali e il margine superiore degli endobags. Questa conformazione della protesi con due stent con diametro di 10 mm comporta una riduzione irregolare dell'area, in particolare in un'aorta di diametro maggiore. Questa zona di aree discrepanti, può provocare il ricircolo del flusso con formazione di vortici e stasi o flusso stagnante che è stato associato formazione di trombi. Proprio quest'area è stata oggetto, nel presente studio, di simulazione mediante l'utilizzo di modelli fluidodinamici computazionali. In quest'area si è osservato come le variazioni principali si hanno in termini di pressione tra i due casi analizzati. Ovvero per quanto riguarda la pressione, la curva registrata nel caso A si avvicina ad una situazione fisiologica, tuttavia c'è un'area, compresa tra i due stent, in cui si registra il picco massimo, nel caso A, la stessa area dove nel caso B la pressione massima insiste per un tempo maggiore. Questa potrebbe essere la causa iniziale, nel caso A, di dislocazione, nel tempo, dei due stent con comparsa di endoleak di tipo I

(caso B). In quest'ultimo caso, la suddetta pressione massima, insiste per un tempo a volte superiore alla metà della durata del ciclo cardiaco ed ha un effetto instabile sulla dislocazione degli stent, avendo un effetto amplificatore della stessa, che causa la progressione del quadro patologico.

In aggiunta, nella zona compresa tra l'origine delle arterie renali e l'inizio delle endobag, si crea una zona di basso flusso e turbolenze che portano a bassi valori di WSS e ad ampie oscillazioni dello stesso. Questi dati, in accordo con quanto già descritto in letteratura<sup>54,55</sup>, si associano a processi aterosclerotici che, nel tempo, possono portare ad una evoluzione aneurismatica di questa zona con conseguente migrazione e dislocazione dei moduli protesici.



Caso A

Figura 16: area di 'mismatch' tra il lume aortico e stent zona di cul-de-sac tra le arterie renali e il margine superiore degli endobags.

## CONCLUSIONI

Le alterazioni geometriche dell'anatomia della biforcazione aortica dovuta alla presenza del polimero e degli stent nella regione di atterraggio prossimale sono la causa di alterazioni fluidodinamiche non trascurabili per un successo tecnico a distanza. A questi fattori, infatti, può essere attribuita la comparsa di flussi turbolenti nella regione posteriore di aorta subito sotto l'emergenza delle arterie renali. Tale turbolenza può causare, a distanza, l'evoluzione aneurismatica della zona di atterraggio prossimale con conseguente dislocazione dei moduli protesici.

Le suddette modificazioni geometriche possono essere, inoltre, la causa di un'alterazione di flusso all'interno delle arterie renali, un verosimile aumento della velocità che, nel tempo, porta ad un aumento degli indici di resistenza renali, per un aumento delle resistenze a valle.

La presenza del polimero può verosimilmente causare un irrigidimento del complesso aorto-iliaco a causa della scarsa conformabilità, che porterebbe ad una modificazione, in alcuni casi statisticamente significativa, degli indici di tortuosità aorto-iliaci con conseguenti possibili complicanze tromboemboliche distali.

Tutte le suddette valutazioni rendono necessaria un'attenta valutazione pre-operatoria e una stretta osservanza delle IFU, le quali dovrebbero menzionare, oltre all'angolazione del colletto aortico, anche la tortuosità del complesso aorto-iliaco.

---

<sup>1</sup> Steinberg I, Stei HL. Atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortogra- phy. JAMA 1966;195:1025.

<sup>2</sup> Wanhainen, Thermudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic

- 
- <sup>2</sup> Wanhainen, Thermudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-years old men and women e a population-based whole-body MRI study. J Vasc Surg 2008;47:504-12.
- <sup>3</sup> Sterpeti A, Schultz R, Feldhaus R, Cheng S, Peetz D. Factors in- fluencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. J Surg Res 1987;43:211-9.
- <sup>4</sup> Matas R: Ligation of the abdominal aorta: Report of the ultimate result, one year, five months and nine days after the lligation of the abdominal aorta for aneurysm of the bifurcation. Ann Surg 81:45, 1925
- <sup>5</sup> Power DA: The palliative treatment of aneurysms by 'wiring' with Colt's apparatus. Br J Surg 9:27, 1921
- <sup>6</sup> Rea CE: The surgical treatment of anaurysm of the abdominal aorta.Minn Med 31:153, 1948
- <sup>7</sup> Cohen JR, Graver LM: the ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein. Surg Obstet Gynecol 170:455, 1990
- <sup>8</sup> Dubost C, Allary M, Oeconomos N: Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: Reestablishment of the continuity by a preserved arterial graft, with result after five month. Arch Surg 64:405, 1952
- <sup>9</sup> Shaffer PW, Hardin CW: The use of temporary polythene shunts to permit occlusion, resection and frozen homologous artery graft replacement of vital vessel segments. Surgery 31:186, 1952
- <sup>10</sup> Creech O Jr.: Endo-aneurysmorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. Ann Surg 164:935, 1966

- 
- <sup>11</sup> Volodos NL, Karpovich RP, Troyan VI et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction, *Vasa Suppl.* 1991;33:93-5.
- <sup>12</sup> Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *Surg Technol Int* 1994; 3: 431–436.
- <sup>13</sup> Ricotta JJ 2nd, Malgor RD, Oderich GS. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: part I. *Annals of vascular surgery* 2009; 23: 799–812.
- <sup>14</sup> Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362:1863–1871.
- <sup>15</sup> De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. DREAM Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1881e9.
- <sup>16</sup> The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med* 2010;362:1872e80.
- <sup>17</sup> The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863e71.
- <sup>18</sup> Brown LC, Epstein D, Manca A, Beard JD, Powell JT, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: design, methodology and progress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:372e81.
- <sup>19</sup> Umscheid T, Stelter WJ. Time-related alterations of shape, position, and structure in self-expanding modular aortic stentgrafts. *J Endovasc Surg* 1999;6:17e32.

---

<sup>20</sup>Krämer SC, Seifarth H, Pamler R, Fleiter T, Görich J. Geometric changes in aortic endografts over a 2-year observation period. *J Endovasc Ther* 2001;8:34e8.

<sup>21</sup>Hobo R, Buth J. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report. *J Vasc Surg* 2006;43:896e902.

<sup>22</sup>Rafii BY, Abilez OJ, Benharash P, Zarins CK. Lateral movement of endografts within the aneurysm sac is an indicator of stentgraft instability. *J Endovasc Ther* 2008;15:335e43

<sup>23</sup>Figueroa CA, Taylor CA, Yeh V, Chiou AJ, Zarins CK. Effect of curvature on displacement forces acting on aortic endografts: a 3-dimensional computational analysis. *J Endovasc Ther* 2009; 16:284e94.

<sup>24</sup>Medtronic aneurx stent graft system. Medtronic Inc.; 2008.

<sup>25</sup>Medtronic Talent abdominal stent graft system instructions for use. Medtronic Inc.; 2010

<sup>26</sup>ZenithAAA. Endovascular graft, with the H&L-B One-Shot Introduction system. Suggested Instructions for Use, Cook Inc.; 2010

<sup>27</sup>Instructions for use of the gore excluder bifurcated endoprosthesis. Gore Inc.; 2010.

<sup>28</sup>Powerlink system for AAA instructions for use. Endologix Inc.; 2010.

<sup>29</sup>Carpenter JP, Baum RA, Barker CF. Impact of exclusion criteria on patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;34:1050e4

<sup>30</sup>Dillavou ED, Muluk SC, Rhee RY. Does hostile neck anatomy preclude successful endovascular aortic aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2003;38:657e63

<sup>31</sup>Albertini JN, Favre JP, Bouziane Z, Haase C, Nourrissat G, Barral X. Aneurysmal extension to the iliac bifurcation increases the risk of complications and secondary procedures after

---

endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2010;24:663e9

<sup>32</sup> Charles W, Sternbergh WC, Glen Carter G, York JW, Yoselevitz M. Aortic neck angulation predicts adverse outcome with endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35:482e6

<sup>33</sup> Fulton JJ, Farber MA, Sanchez LA, Godshall CJ, Marston WA, Mendes R, et al. Effect of challenging neck anatomy on midterm migration rates in aneurx endografts. *J Vasc Surg* 2006;44: 932e7.

<sup>34</sup> Zarins CK, Crabtree T, Bloch DA, Arko FR, Ouriel K, White RA. Endovascular aneurysm repair at 5 years: does aneurysm diameter predict outcome? *J Vasc Surg* 2006;44:920e30.

<sup>35</sup> Krievins DK, Holden A, Savlovskis J, et al. Evar using the nellix sac-anchoring endoprosthesis: treatment of favourable and adverse anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(1):38-46.

<sup>36</sup> Donayre CD, Zarins CK, Krievins DK, Holden A, Hill A, Calderas C, et al. Endoluminal aortic aneurysm repair with a sac anchoring prosthesis: initial clinical experience. *J Vasc Surg*; February, 2011.

<sup>37</sup> J T. Boersen, EG Jebbink, MVersluis, CH. Slump, DN Ku, J-PP. M. de Vries, and MM. P. J. Reijnen, Flow and wall shear stress characterization after endovascular aneurysm repair and endovascular aneurysm sealing in an infrarenal aneurysm model. *J Vasc Surg* 2017;66:1844-53.

<sup>38</sup> Moore JE, Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;110:225-40

- 
- <sup>39</sup> Pedersen EM, Agerbaek M, Kristensen IB, Yoganathan AP. Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:443-51
- <sup>40</sup> Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006;113:2744-53
- <sup>41</sup> Slager C, Wentzel J, Gijsen F, Schuurbiens J, van der Wal A, van der Steen A, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:401-7
- <sup>42</sup> Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42.
- <sup>43</sup> Hathcock JJ. Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1729-37.
- <sup>44</sup> Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302.
- <sup>45</sup> He X, Ku DN. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *J Biomech Eng* 1996;118: 74-82
- <sup>46</sup> Casa LD, Deaton DH, Ku DN. Role of high shear rate in thrombosis. *J Vasc Surg* 2015;61:1068-80.
- <sup>47</sup> H. Lan, A. Updegrove, N.M. Wilson, G.D. Maher, S.C. Shadden and A.L. Marsden, A Re-Engineered Software Interface and Workflow for the Open-Source SimVascular Cardiovascular Modeling Package, *Journal of Biomechanical Engineering*, online, 2018.



- 
- <sup>48</sup> A. Updegrove, N.M. Wilson, J. Merkow, H. Lan, A.L. Marsden and S.C. Shadden, SimVascular: An Open Source Pipeline for Cardiovascular Simulation, *Annals of Biomedical Engineering*, online, 2016.
- <sup>49</sup> Hang Si. 2015. "TetGen, a Delaunay-Based Quality Tetrahedral Mesh Generator". *ACM Trans. on Mathematical Software*. 41 (2), Article 11 (February 2015), 36 pages.
- <sup>50</sup> Ahrens, James, Geveci, Berk, Law, Charles, ParaView: An End-User Tool for Large Data Visualization, *Visualization Handbook*, Elsevier, 2005, ISBN-13: 978-0123875822
- <sup>51</sup> Ayachit, Utkarsh, *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*, Kitware, 2015, ISBN 978-1930934306
- <sup>52</sup> TR. Wyss, FDick, LC. Brown, and RM. Greenhalgh. The influence of thrombus, calcification, angulation, and tortuosity of attachment sites on the time to the first graft-related complication after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;54:965-71
- <sup>53</sup> Chaikof E, Fillinger M, Matsumura J, Rutherford R, White G, Blankensteijn J, et al. Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35: 1061-6.
- <sup>54</sup> Moore JE, Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;110:225-40.
- <sup>55</sup> Pedersen EM, Agerbaek M, Kristensen IB, Yoganathan AP. Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:443-51.